

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

Facultad de Medicina



TESIS DOCTORAL

“Relaciones entre la complejidad de la anatomía coronaria con biomarcadores de aterosclerosis y el metabolismo mineral”.

Roberto Martín Reyes

Directores: José Tuñón Fernández
Juan Antonio Franco Peláez

Madrid, 2017

Dr. Don José Tuñón Fernández, Profesor Asociado de Medicina en la Universidad Autónoma de Madrid y Dr. Don Juan Antonio Franco Peláez, Adjunto del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz.

CERTIFICAN

Que Don Roberto Martín Reyes, Licenciado en Medicina por la Universidad de Salamanca, ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado “Relaciones entre la complejidad de la anatomía coronaria con biomarcadores de aterosclerosis y el metabolismo mineral” que presenta como Tesis Doctoral para alcanzar el grado de Doctor por la Universidad Autónoma de Madrid.

Y para que conste firman la presente en Madrid a 11 de Mayo del 2017

Dr. José Tuñón Fernández

Dr. Juan Antonio Franco Peláez

Resumen

Introducción:

La Calcificación Coronaria (CC) puede aparecer en etapas tempranas y aumenta con la edad. A pesar de los grandes avances alcanzados en la cardiología intervencionista, el tratamiento percutáneo de las lesiones calcificadas supone hoy en día un reto para el hemodinamista, debido a que presentan una alta tasa de complicaciones agudas del procedimiento y de reestenosis. El Score de SYNTAX (SS) valora la complejidad de la enfermedad coronaria aterosclerótica, habiendo demostrado ser útil para decidir el tipo de revascularización a efectuar en nuestros pacientes, dado que tiene capacidad de predecir la evolución de los pacientes coronarios. Por otra parte, dado que la CC forma parte de este score, también tiene interés el estudio de las posibles asociaciones entre el SS y aquéllos factores que se sabe que se asocian con la CC. Por tanto, conocer y determinar la relación entre la CC y el SS, y si dicha presencia se correlaciona con biomarcadores del metabolismo mineral y biomarcadores inflamatorios, es relevante en pacientes ingresados por síndrome coronario agudo (SCA) con el objeto de poder determinar el valor pronóstico.

Analizamos además la Ectasia Coronaria (EC) como otra forma de presentación de la enfermedad coronaria aterosclerótica compleja. Se trata de un trastorno que provoca dilatación de las arterias coronarias, que es relativamente frecuente, y que puede favorecer la aparición de eventos tromboembólicos. Sin embargo, no se conoce bien su patogenia, y se ha llegado a relacionar con enfermedades inflamatorias, alteraciones congénitas y con la propia aterosclerosis. En esta Tesis pretendemos también avanzar un paso más en el estudio de la EC testando si su presencia se asocia a alteraciones en los niveles plasmáticos de biomarcadores inflamatorios relacionados con la aterosclerosis y los niveles de los componentes del sistema del Metabolismo Mineral.

Objetivos:

En pacientes coronarios estables que han presentado un SCA previo hemos estudiado la relación entre la complejidad de la enfermedad coronaria, medida a través del score de SYNTAX, la severidad de la CC y la presencia de EC, con los niveles plasmáticos de diferentes marcadores relacionados con la aterosclerosis y el metabolismo mineral.

Además hemos analizado si la combinación de un score de

RESUMEN

SYNTAX elevado con una importante CC es un predictor independiente de eventos clínicos que podría incluso añadir valor pronóstico a los marcadores relacionados con la aterosclerosis y el metabolismo mineral.

Material y métodos:

Se estudiaron 270 pacientes con enfermedad coronaria aterosclerótica pertenecientes al estudio observacional y prospectivo BACS-BAMI, que se sometieron a coronariografía durante un SCA 6-12 meses antes. Se registraron las variables clínicas y los niveles plasmáticos de biomarcadores relacionados con la insuficiencia cardíaca (N-terminal pro-cerebro péptido natriurético [NT-pro BNP], galectina-3, Neutrophil gelatinase-associated lipocalin [NGAL]), biomarcadores relacionados con la inflamación y aterosclerosis (proteína quimioattractante monocítica-1 [MCP-1], TWEAK, High-sensitivity C-reactive Protein [Hs-CRP]) y biomarcadores relacionados con el metabolismo mineral (calcidiol, fosfato, factor de crecimiento de fibroblastos-23, parathormona), entre otros biomarcadores.

Dos cardiólogos intervencionistas revisaron los angiogramas coronarios. La CC se evaluó mediante coronariografía como calcificación de grado bajo (0-1) y de grado alto (2-3), medida con una escala semicuantitativa que variaba de 0 (ninguna) a 3 (severa). El SS se calculó mediante la calculadora online (calculadora web SS 2.11) y le EC se diagnosticó según criterios previamente publicados.

Para el estudio SS los pacientes se dividieron en $SS < 14$ y $SS \geq 14$ que fue nuestra mediana. Por último, para evaluar el valor pronóstico de CC y SS se diseñó un score combinado de estas dos variables, de tal manera que los pacientes fueron divididos en tres grupos: Grupo 0 (SS por debajo de la mediana de la cohorte global y calcificación coronaria binaria 0-1), Grupo 1 (SS por encima o igual a la mediana o calcificación coronaria binaria 2-3) y Grupo 2 (SS por encima o igual a la mediana y calcificación coronaria binaria 2-3).

Se realizaron análisis multivariantes de regresión lineal y logística. El estudio multivariado de análisis de regresión logística binaria se utilizó para la búsqueda de factores independientemente asociados con la EC.

Resultados:

Syntax Score (SS) y Calcificación coronaria (CC):

La mediana de SS fue 14 (7-23). Para fines descriptivos, dividimos la población total en dos grupos: $SS < 14$ (131 pacientes) y $SS \geq 14$ (139 pacientes). Los resultados del análisis multivariante demostraron que MCP-1 fue un factor independientemente asociado a SS (CR [Coeficiente de Regresión] = 1,73 para cada aumento de 50 pg / mL, [IC 95%=0,08-3,39]; $p=0,040$), al igual que NT-pro BNP (CR = 0,17 para cada aumento de 100 pg / mL, [IC 95%=0,05-0,28]; $p=0,004$), sexo masculino (CR=4,15; [IC 95%=1,47-6,83]; $p=0,003$), la edad (CR=0,13 para cada aumento de 5 años, [IC 95%=0,02-0,24]; $p=0,020$), hipertensión (CR=3,64 [IC 95%=0,77-6,50], dislipemia (CR=2,78 [IC 95% = 0,28-5,29]; $p=0,030$) y tratamiento con estatinas (CR=6,12 [IC 95% = 1,28-10,96]; $p=0,013$).

Cincuenta y un pacientes (18,9%) tenían un grado alto de calcificación coronaria binaria (2-3). En el análisis de regresión multivariante, el calcidiol fue el único biomarcador que demostró ser un factor independientemente asociado con calcificación coronaria binaria (OR [Odds Ratio] = 0.57 por cada incremento de 10 ng / mL, [IC 95%=0,36-0,90]; $p=0,013$).

Durante una mediana de seguimiento de 1,79 (0,94-2,86) años, un total de 27 pacientes alcanzaron el objetivo de eventos isquémicos agudos (SCA de cualquier tipo o ictus isquémico). En el análisis multivariante, se encontró que los únicos predictores independientes fueron la variable combinada de SS y CC (HR [Hazard Ratio] (grupo 2 vs grupo 0)=4,83 [IC 95%=1,90-12,27]; $p=0,001$; HR (Grupo 1 vs grupo 0)=1,35 [IC 95% = 0,51-3,62]; $p=0,549$, HR (grupo 2 frente al grupo 1)=3,57 [IC 95%=1,40-9,08]; $p=0,008$). Ninguno de los biomarcadores estudiados en nuestro trabajo resultaron ser factores independientemente asociados con los resultados obtenidos.

Ectasia Coronaria:

Veintitrés (8,5%) pacientes presentaban EC. De acuerdo con la clasificación de Markis, 5 pacientes (21,7%) fueron clasificados como tipo I, 9 (39,2%) como tipo II, 7 (30,4%) como tipo III y 2 (8,7%) clasificados como tipo IV.

En el análisis multivariante, se encontró que los factores independientemente asociados fueron el sexo (OR=8,90 para el sexo masculino, IC 95% [1,76-44,97]; $p=0,001$), historia de dislipemia

RESUMEN

(OR=6,05, IC 95% [1,67-21,83]; $p = 0,001$), LDL (OR=1,18, IC 95% [1,01-1,38] para cada incremento de 10 mg / dl, $p=0,047$) y MCP-1 (OR=2,19, IC 95% [1,31-3,68] para cada incremento de 100 pg / ml, $p=0,002$). Los marcadores del metabolismo mineral no se asociaron con EC.

Conclusiones:

El aumento de los niveles plasmáticos de MCP-1 y NT-pro BNP se asocia independientemente con un SS alto. Aunque la relación entre la inflamación y la aterosclerosis es clara, se necesitan más trabajos para determinar la causa de la posible relación de NT-pro BNP con un SS alto. Los niveles bajos de calcidiol están relacionados con una CC de alto grado. Un score que combina CC y SS tiene un valor pronóstico independiente, incluso de los biomarcadores estudiados. Esto sugiere que un análisis minucioso de la coronariografía podría incrementar nuestra capacidad de predecir el pronóstico de los pacientes coronarios y disminuir el papel potencial de nuevos biomarcadores.

Los niveles de MCP-1 y LDL son factores independientemente asociados con la EC en pacientes con enfermedad coronaria aterosclerótica. Esto podría significar que las dos entidades comparten una patogénesis inflamatoria común. Además no se ha encontrado ninguna relación entre la EC y los componentes del metabolismo mineral estudiados.

Agradecimientos

En primer lugar a Alicia, mi mujer, por su ayuda diaria, su apoyo incondicional y la paciencia infinita que ha tenido conmigo durante esas largas horas empleadas en la elaboración de esta Tesis doctoral. Gracias también a mis pequeños Álvaro, Gonzalo y Olivia que hacen que, a pesar de todo, cada día siga siendo un gran día. Quiero disculparme con ellos por tantas horas que no he podido dedicarles porque estaba trabajando para sacar adelante esta Tesis. Soy consciente de que me he perdido parte de sus risas y de sus juegos y por esto les pido nuevamente perdón.

A mis padres, a mis hermanos, mis suegros y al resto de mi familia, por su cariño, por todos los sacrificios realizados y por haberme enseñado que nada se consigue sin esfuerzo y dedicación.

A mis directores de Tesis, el Dr. José Tuñón y el Dr. Juan Franco, por sus sabios consejos y su orientación a la hora de realizar esta tesis, pues sin ellos no habría podido realizarla.

Gracias nuevamente al Dr. Tuñón por encontrar siempre unos minutos para escucharme. Gracias por tu completa y sincera disposición. Siempre estaré en deuda contigo por haber sabido enseñarme poco a poco el interés por la investigación, por haberme permitido trabajar con tu grupo, por aceptarme y considerarme como un compañero más.

Al Dr. Jerónimo Farré, por la oportunidad que me dio hace ya casi 7 años de empezar a trabajar en el Servicio de Cardiología que el dirige y permitirme así continuar formándome como cardiólogo y como persona.

A todos y cada uno de mis compañeros del Servicio de Cardiología de la Fundación Jiménez Díaz. De ellos he podido aprender cada día una cosa nueva, tanto desde el punto de vista científico como humano.

Muchas gracias a todos.

AGRADECIMIENTOS

*A mi mujer Alicia y
a mis tres hijos Álvaro, Gonzalo y
Olivia. Os quiero*

Índice:

	Página
<i>Abreviaturas</i>	<i>12</i>
<i>Introducción</i>	<i>13</i>
1. Enfermedad Cardiovascular:	13
2. Patogenia de la aterosclerosis:	17
2.1 Disfunción endotelial	17
2.2 Reclutamiento celular: Moléculas de adhesión y quimioattractantes	19
2.3 Formación de la cápsula fibrosa	21
2.4 Complicación de la placa aterosclerótica	22
2.4.1 Ruptura de la Cápsula Fibrosa	23
2.4.2 Inflamación	24
2.4.3 Apoptosis	25
2.4.4 Trombosis sin ruptura de placa	26
3. Implicaciones clínico-pronósticas del Score SYNTAX en la enfermedad coronaria:	27
3.1 Estudios SYNTAX	28
3.2 Comparación del score SYNTAX con otras puntuaciones	31
3.3 Utilidad del score SYNTAX	31
4. Calcificación Coronaria (CC):	33
4.1 Fisiopatología de la CC:	33
4.2 Base Molecular para la Calcificación:	34
4.3 Epidemiología:	36
4.4 Calcificación Coronaria y Síndromes Coronarios Agudos:	37
4.5 La fluoroscopia en la valoración de la Calcificación Coronaria:	37
5. Ectasia Coronaria:	39
5.1 Definición de EC:	39
5.2 Fisiopatología:	40
5.3 Evolución clínica:	42
6. Estudio de Biomarcadores:	42

INDICE

6.1 Biomarcadores relacionados con la insuficiencia cardíaca:	43
6.2 Biomarcadores relacionados con la inflamación y aterosclerosis:	43
6.3 Biomarcadores relacionados con el metabolismo mineral:	44
7. Recapitulación:	46
Hipótesis	48
Objetivos	49
Material y Métodos	50
1. Población de estudio (Estudio BACS-BAMI):	50
2. Diseño del presente estudio:	52
3. Declaración Ética:	52
4. Variables a analizar:	52
5. Definición de eventos:	53
6. Estudios analíticos de biomarcadores:	54
7. Valoración del resultado de cateterismo cardiaco:	55
7.1 Cálculo del Syntax Score y valoración del calcio coronario:	55
7.2 Valoración de la Ectasia Coronaria:	55
8. Análisis estadístico:	56
8.1 Descripción de variables:	56
8.2 Análisis de factores independientemente asociados con SS, CC y EC:	56
8.3 Valor predictivo para eventos isquémicos de un score combinado de calcificación coronaria binaria y SS:	57
Resultados	58
1. SYNTAX Score (SS) y Calcificación coronaria (CC):	58
1.1 Biomarcadores asociados con una puntuación alta de SS:	58
1.2 Factores independientemente asociados con la CC:	61
1.3 Valor pronóstico de una puntuación combinada SS y CC:	64
2. Ectasia Coronaria:	67

INDICE

<i>Discusión</i>	<i>72</i>
1. SYNTAX Score y Calcificación coronaria:	<i>72</i>
2. Ectasia Coronaria:	<i>75</i>
3. Limitaciones:	<i>78</i>
<i>Conclusiones</i>	<i>80</i>
<i>Referencias</i>	<i>81</i>
<i>Anexo: Publicaciones derivadas de esta Tesis doctoral</i>	<i>100</i>

ABREVIATURAS

Abreviaturas:

AIT	Accidente Isquémico Transitorio
ARA II	Antagonista de los Receptores de Angiotensina II
ARNm	Acido Ribonucleico mensajero
BNP	B-type Natriuretic Peptide
CABG	Coronary artery bypass grafting
CC	Calcificación Coronaria
CCB	Calcificación Coronaria Binaria
CTGF	Connective Tissue Growth Factor
CR	Coefficiente de Regresión
DE	Desviación estándar
EC	Ectasia Coronaria
ERC	Enfermedad Renal Crónica
FEVI	Fracción de Eyección de Ventrículo Izquierdo
FGF	Fibroblast Growth Factor
FGRe	Filtrado Glomerular Renal estimado
GMC-SF	Granulocyte Macrophage Colony - Stimulating Factor
HTA	Hipertensión Arterial
HU	Hounsfield Units
HVI	Hipertrofia Ventricular Izquierda
IAM	Infarto Agudo de miocardio
IAMCEST	Infarto Agudo de miocardio con elevación del ST
IC	Intervalo de confianza
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule 1
ICP	Intervencionismo Coronario Percutáneo
IECAS	Inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina
IL-3	Interleukin-3
IP-10	Interferon inducible Protein-10
I-TAC	Interferon inducible T-cell Alpha Chemoattractant
MACE	Major Adverse Cardiac Events
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein 1
MCSF	Macrophage Colony Stimulating Factor
MIG	Monokine induced by Interferon- γ
MMP	Metalloproteinases
NF- κ B	Nuclear Factor κ B
OR	Odds Ratio
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
PTH	Paratohormona
SCA	Síndrome Coronario Agudo
SCASEST	Síndrome Coronario Agudo sin elevación del ST
SS	Syntax Score
TGF- β	Transforming Growth Factor- β
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction
TIMPS	Tissue Inhibitors of Metalloproteinases
VDR	Vitamin D Receptor
VEGF	Vascular Endotelial Growth Factor
VLA-4	Very Late Antigen 4

Introducción:

1. Enfermedad Cardiovascular:

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en todo el mundo. Cada año mueren más personas por dicho motivo que por cualquier otra causa (1). Se calcula que en 2008 murieron por este problema 17,3 millones de personas en el mundo (30% de todas las muertes registradas) (1) y que en 2030 seguirá siendo la principal causa de muerte con una estimación de 23,3 millones de fallecimientos (2).

En los inicios del siglo XX se objetivó un progresivo descenso de la mortalidad por enfermedades infecciosas y un aumento en la incidencia de la enfermedad coronaria (3). La enfermedad aterosclerótica comienza a aparecer desde la infancia siguiendo una evolución subclínica durante décadas y se manifiesta generalmente en los hombres entre la quinta y la sexta década de la vida, y en las mujeres 10 años después (4). Dentro de sus manifestaciones clínicas destaca la angina de pecho, el IAM, la muerte súbita y el accidente vascular cerebral (1).

Entre las enfermedades cardiovasculares, la aterosclerosis es la más frecuente. La mayoría de las muertes se deben a aterosclerosis coronaria, seguidas de los accidentes vasculares cerebrales (5). La aparición de la enfermedad y su progresión están condicionadas por la presencia de los llamados factores de riesgo cardiovascular.

En las cuatro últimas décadas la tasa de mortalidad por cardiopatía isquémica ha descendido en los países desarrollados, pero sigue siendo la causa de aproximadamente un tercio de todas las muertes de sujetos mayores de 35 años (6). Esta patología presenta una gran variabilidad geográfica tanto en su incidencia como en su mortalidad, incluso en países cercanos. En nuestro entorno, se estima que cada año la enfermedad cardiovascular causa unos 4 millones de fallecimientos en Europa, la mayor parte por enfermedad coronaria (7).

En relación con la incidencia durante la última década, y analizando la tasa de altas hospitalarias por enfermedad coronaria en varios países europeos (**figura 1**) se observa, además de la citada diferencia entre países, una tendencia general hacia una discreta disminución de la incidencia desde la mitad de la pasada década (8). Los peor parados resultan ser los países del Este y del Centro de Europa: Ucrania, Bulgaria y la Federación

INTRODUCCIÓN

Rusia muestran la salud cardiovascular más deficiente del viejo continente, hecho que se relaciona con el escaso control de los factores de riesgo cardiovascular así como con el dinero que los países invierten en la prevención y el tratamiento de dichas enfermedades (8).

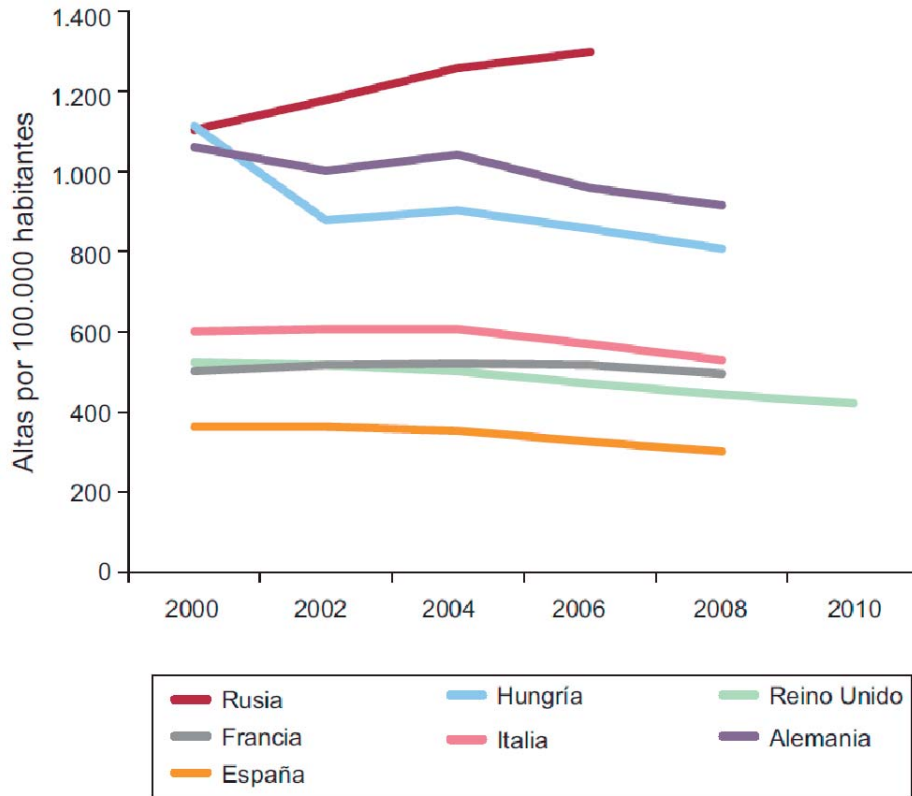


Figura 1. Evolución de las tasas de altas hospitalarias por enfermedad coronaria en varios países europeos durante la pasada década (8).

Las tasas de mortalidad por cardiopatía isquémica, independientemente del sexo y de la raza, han caído en los países desarrollados entre un 24% y un 50% desde 1975, aunque el descenso ha sido menor a partir de 1990 (6,9).

Se calcula que un 50% del descenso se puede atribuir a los avances en el tratamiento, tanto en el manejo en la fase aguda de los Síndromes Coronarios Agudos (SCA) (introducción de unidades coronarias, terapias de revascularización, así como generalización de uso de aspirina, betabloqueantes, Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina [IECA] y estatinas) como en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca. El otro 50% se ha atribuido a un mejor control de los factores de riesgo en la población general, como son la reducción del colesterol total (24%), la presión arterial sistólica (20%), el tabaquismo (12%) y el sedentarismo

INTRODUCCIÓN

(5%) (10), aunque en el estudio EUROASPIRE se objetivó que este control no es todavía óptimo (11). Estas mejoras en el control de los factores de riesgo en países desarrollados se han visto mermadas por un incremento en el índice de masa corporal medio y la prevalencia de diabetes mellitus, a los que se considera causa de aproximadamente un 18% de la mortalidad por cardiopatía coronaria (8).

En lo que respecta al IAMCEST (Infarto Agudo de miocardio con elevación del ST) la mortalidad difiere si son datos obtenidos de ensayos clínicos, en los que la mortalidad a los 30 días ha pasado del 13% sin tratamiento revascularizador, al 6-7% con fibrinolítico y baja al 3% con terapia revascularizadora invasiva (12–15). En datos obtenidos fuera de los ensayos clínicos, la mortalidad se sitúa en un 9% durante el ingreso y 11% a los 30 días (16,17). En un registro francés publicado en 2012, se objetivó que en el período que va desde 1995 hasta 2010, la mortalidad por IAMCEST ha pasado del 13,7 al 4,4% (18).

En nuestro país los datos del registro REGICOR (datos obtenidos 1980-2008) mostraron que el IAM tenía todavía una letalidad elevada (19), con un 20% de mortalidad hospitalaria en pacientes entre 35 y 74 años que llegan vivos al hospital. En el registro PRIMVAC (datos obtenidos 1995-2004) se observó una disminución de la letalidad intrahospitalaria desde un 14,1% en 1995 hasta un 8,9% en 2004 (20).

Los datos publicados más recientemente han sido obtenidos de un estudio epidemiológico (21) y dos registros: DIOCLES (datos obtenidos 2012) (22) y RECALCAR (datos obtenidos 2009-2010) (23).

Los datos sobre la situación del SCA en España en 2013 obtenidos de un estudio epidemiológico (21) muestran que la mortalidad del IAM con y sin elevación del ST a los 28 días sigue estando en torno al 11% (**figura 2**). La tendencia en el número de casos de SCA entre 2005 y 2049 tenderá a estabilizarse en la población de 25 a 74 años y aumentar significativamente en la población mayor de 74 años. Los casos de SCA aumentarán hasta el año 2049 debido al envejecimiento de la población.

INTRODUCCIÓN

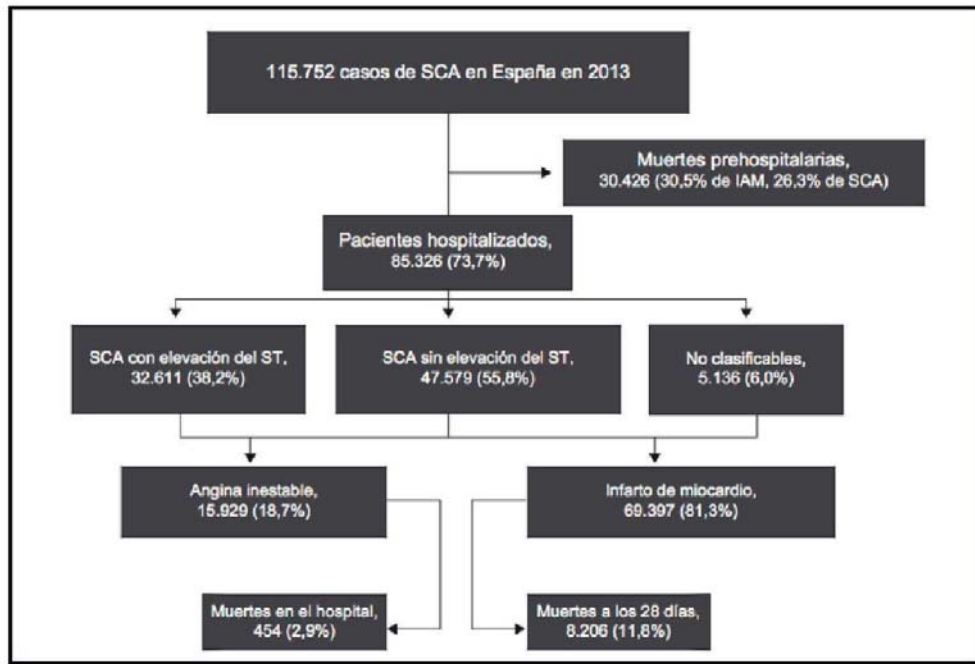


Figura 2. Diagrama de flujo del número de casos de síndrome coronario agudo en España: datos de población, muertes fuera del hospital y letalidad a los 28 días del inicio de los síntomas de los pacientes hospitalizados (21).

En el registro DIOCLES (22) la mortalidad a 6 meses de los pacientes dados de alta tras sufrir un SCA en nuestro país fue del 3,8% en 2013.

En el registro RECALCAR (23) se demuestra que la mortalidad intrahospitalaria ajustada por el tipo de hospital se asocia independiente y significativamente con la supervivencia de los pacientes con IAM ingresados, dado que ser atendido por un servicio de Cardiología con Unidad Coronaria y la práctica de intervencionismo coronario son variables. De tal forma que la mortalidad por IAM varía de forma significativa ($p < 0,001$), siendo del 6,74% en grandes hospitales (hospital terciario, con gran intensidad docente y elevada complejidad), hasta el 8,49% en hospitales pequeños (hospitales comarcales, con menos de 150 camas de media, sin apenas dotación de alta tecnología, pocos médicos y escasa complejidad atendida). Por todo ello concluye que se recomienda la creación de redes asistenciales que favorezcan el intervencionismo coronario y la participación de los servicios de cardiología en el manejo de pacientes con IAM.

Es de destacar que un gran porcentaje de pacientes con SCA fallecen antes de llegar al hospital sin que puedan beneficiarse de todos los avances que han mejorado el pronóstico de esta patología (24). Estos datos

establecen la necesidad de buscar la manera de identificar a los sujetos con riesgo de desarrollar un SCA y de estratificar el riesgo de aterotrombosis de los pacientes que ya lo han padecido.

2. Patogenia de la Aterosclerosis

2.1 Disfunción endotelial

La disfunción endotelial es el evento inicial de la aterosclerosis (25). El hecho clave de la disfunción endotelial es una menor disponibilidad de óxido nítrico, que puede deberse tanto a una disminución de su producción como a una mayor destrucción del mismo.

El endotelio libera óxido nítrico (26,27), que tiene propiedades antitrombóticas, antiproliferativas y vasodilatadoras, además de inhibir la adhesión plaquetaria. Se ha demostrado que la LDL oxidada interfiere selectivamente con la primera de estas dos vías in vitro y que disminuye la expresión de óxido nítrico sintasa endotelial, que sintetiza constitutivamente óxido nítrico en el endotelio (28–30), (**figura 3**).

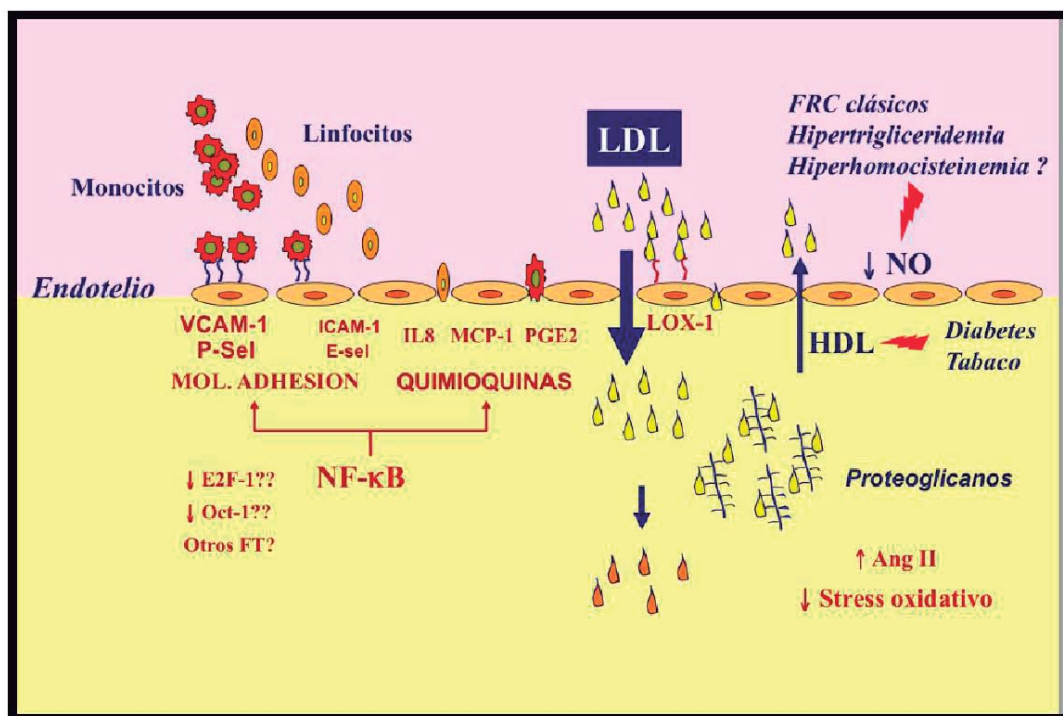


Figura 3. Esquema de la interacción de las diferentes citoquinas involucradas en la disfunción endotelial, en el que se aprecia la vía del NF-κB que estimula la síntesis y liberación de moléculas de adhesión (que favorecen la adhesión de células circulantes al endotelio) y quimioquinas (que facilitan la entrada de los leucocitos en el endotelio) (81). ; Ang II: Angiotensina II; E-sel=Selectina E; FT=Factores de transcripción; ICAM-1: Intercellular Adhesion Molecule 1; IL8: Interleucina 8; LOX-1: lectin-type oxidized LDL receptor 1; MCP-1: monocyte chemoattractant protein 1; P-sel=Selectina P; PGE2: prostaglandin E2; VCAM-1: vascular cell adhesion molecule 1 (29).

INTRODUCCIÓN

Además, un incremento de la presencia de dimetil L-arginina asimétrica, un inhibidor endógeno de la óxido nítrico sintasa endotelial cuyos niveles están aumentados en la hipercolesterolemia, puede potenciar estos mecanismos (31,32).

Otra vía que ocasiona una menor disponibilidad de óxido nítrico es el aumento de su catabolismo. En condiciones fisiológicas, el óxido nítrico se degrada reaccionando con el superóxido y la oxihemoglobina (33). En la aterosclerosis se ha observado un aumento de estrés oxidativo, con generación de superóxido por las oxidasas endoteliales (34–36) y secundariamente peroxinitrito que en cantidad elevada es un potente oxidante (37–40).

El sistema renina-angiotensina también juega un papel importante en la disfunción endotelial. La angiotensina II es un potente agente oxidante, y aumenta la producción de anión superóxido tanto *in vivo* como *in vitro*, a través de la ruta metabólica de la NADH/NADPH (nicotinamida adenín dinucleótido fosforilado/nicotinamida adenín dinucleótido fosforilado reducido) (41,42). Además, se ha sugerido que la Angiotensina II podría regular a la baja la expresión de óxido nítrico sintasa endotelial a través de la vía de protein-quinasa C (43). Así, un aumento de la Angiotensina II tisular puede contribuir a un incremento de la destrucción de óxido nítrico y a una reducción de su producción. De hecho, se ha visto que los fármacos que interfieren con el sistema renina-angiotensina mejoran la función endotelial y que en las lesiones ateroscleróticas hay un aumento de expresión del enzima convertidor de angiotensina (44,45).

En condiciones fisiológicas las lipoproteínas que entran en el espacio subendotelial vuelven a la sangre mediante un mecanismo de transporte invertido del colesterol en el que pueden estar involucradas las lipoproteínas de alta densidad (HDL) (46). Cuando hay disfunción endotelial, el aumento de permeabilidad vascular hace que la cantidad de LDL que entra en la pared del vaso exceda la capacidad del sistema de transporte invertido del colesterol para devolverla a la sangre. A esto se une el hecho de que algunos factores de riesgo cardiovascular, como la diabetes y el tabaco, reducen los niveles de HDL dificultando aún más el lavado de LDL (47–50). Además, en la diabetes hay glicosilación de las LDL, lo que impide que sean reconocidas por sus receptores y hace que se aclaren más lentamente de la sangre (51,52).

Todo esto, junto a la capacidad de los proteoglicanos de la pared arterial para retener las lipoproteínas, resulta en un aumento del tiempo de

residencia de éstas en el espacio subendotelial. Aquí las lipoproteínas sufrirán una primera oxidación, facilitada por el hecho de que su unión a los proteoglicanos las hace más susceptibles a este proceso, dando lugar a las llamadas LDL mínimamente modificadas (53,54).

Estas LDL se unen al endotelio a través del receptor LOX-1 (lectinlike oxidized-LDL receptor-1) y esto, junto con el estado oxidativo existente en el medio, la Angiotensina II y, probablemente, las menores fuerzas de rozamiento presentes en las áreas propensas a la aterosclerosis activan el factor nuclear- κ B (NF- κ B) mientras que moléculas protectoras como las HDL o el propio óxido nítrico tienen el efecto opuesto (55–60).

2.2 Reclutamiento celular: Moléculas de adhesión y quimioattractantes

El factor NF- κ B juega un papel clave en el proceso aterogénico activando múltiples moléculas involucradas en su patogenia (57,61). Entre éstas aparecen las moléculas de adhesión, llamadas así porque favorecen la adherencia de las células circulantes al endotelio y entre las que están VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) (62), ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) (63) y las llamadas selectinas (64).

Una vez que las moléculas de adhesión han conseguido fijar a los leucocitos sobre el endotelio, estos son estimulados por citoquinas quimioattractantes, también llamadas quimioquinas, para hacer diapédesis y penetrar en la pared vascular (Figura 4). Posiblemente la más importante de éstas es la MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), que es expresada más intensamente en las lesiones ateroscleróticas que en el vaso sano y cuyo bloqueo limita el infiltrado linfomonocitario en ratones apo E (65,66). Nuestro grupo ha demostrado que el tratamiento con estatinas e IECAS reduce su expresión en un modelo de aterosclerosis de conejo (56,67). Otras quimioquinas participantes serían las inducidas por la presencia de interferon- γ [MIG (monokine induced by interferon- γ), I-TAC (interferon-inducible T-cell alpha chemoattractant) e IP-10 (interferon-inducible protein-10)] (68), así como los derivados del ácido araquidónico, incluyendo el enzima proinflamatorio ciclooxigenasa-2, junto con la prostaglandina quimioattractante E2 (69) y los leucotrienos, que aumentan la permeabilidad vascular (70).

En el espacio subintimal, los monocitos se transforman en macrófagos, que oxidarán más intensamente a las LDL mínimamente modificadas (71). Este proceso es favorecido por la Angiotensina II y por la glicosilación previa de las LDL en pacientes diabéticos ya que esto aumenta la susceptibilidad de estas lipoproteínas al proceso oxidativo

INTRODUCCIÓN

(45,72,73). Los mismos macrófagos captan estas LDL oxidadas a través de sus receptores basurero (scavenger receptors), habiéndose involucrado también a otros receptores, como el CD36 y la macrosialina. Este proceso es mediado por MCSF (macrophage colony stimulating factor) y potenciado por la Angiotensina II. Los macrófagos así activados estimulan a su vez la expresión celular del enzima convertidora de angiotensina, y por tanto la síntesis de Angiotensina II, cerrando así un círculo vicioso (**figura 4**) (34,45).

Dado que los macrófagos captan lípidos sin mecanismo de saturación, acaban por degenerar y se transforman en células espumosas sobrecargadas de grasa, que mueren y liberan lípidos, con los que se formará el núcleo ateromatoso, y sustancias tóxicas como enzimas, radicales libres y aniones superóxido (55,74). Estos productos lesionan al endotelio, que pasará, de ser simplemente disfuncionante, a tener daño morfológico, e incluso en algunas áreas, quedar destruido.

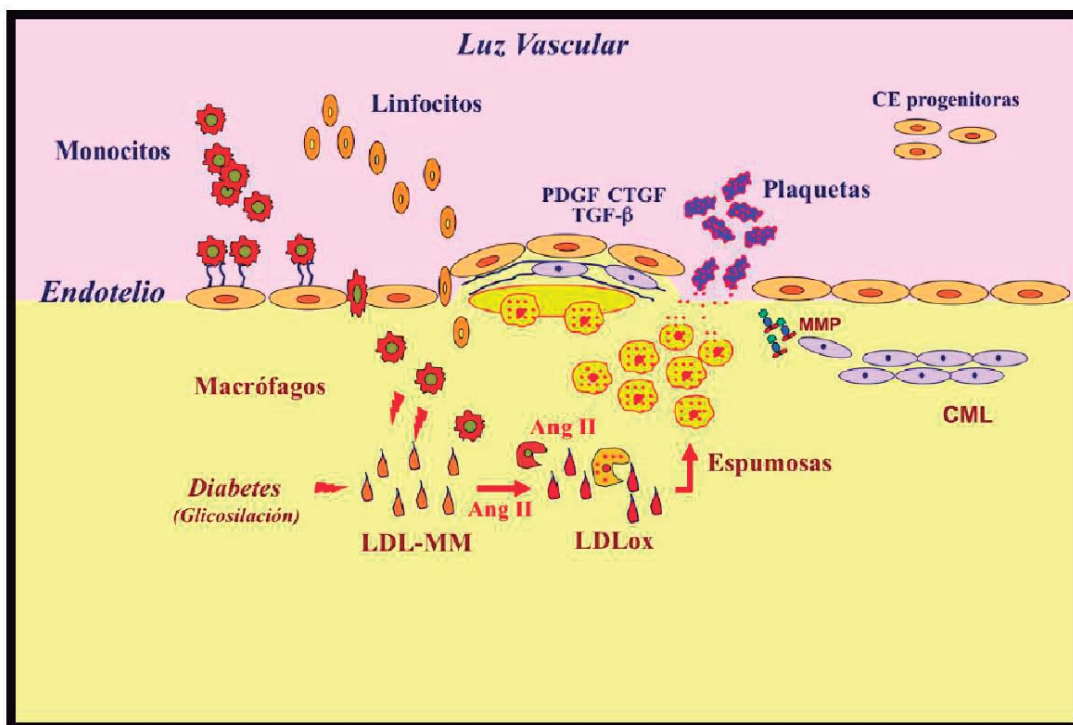


Figura 4. Fisiología del daño endotelial. El daño y ausencia endotelial dejarán expuesto el colágeno de la pared vascular a la sangre sobre el que se adhieren las plaquetas. Estas células, junto con los propios macrófagos segregarán los llamados factores de proliferación. Así, las células musculares lisas proliferan y migran al espacio subendotelial donde cubrirán el núcleo ateromatoso que se ha ido formando a expensas de lípidos extracelulares y células espumosas sobre todo. Además, producirán proteínas de matriz extracelular (colágeno, etc.) con las que formarán lo que será la cápsula de la lesión aterosclerótica (81). AngII: Angiotensina II; CE=Células endoteliales; CML: Células Musculares Lisas; CTGF: connective tissue growth factor; LDL-MM: minimally modified low density lipoprotein; LDLox: low density lipoprotein Oxidized; MMP: Metaloproteinasas; PDGF: Platelet-derived growth factor; TGF-β: transforming growth factor beta (34).

2.3 Formación de la cápsula fibrosa

La exposición del colágeno subyacente a la sangre y el estado protrombótico del endotelio disfuncionante estimulan la adhesión de plaquetas a la pared vascular que perpetúan la reacción inflamatoria estimulando la producción de citoquinas (75). Además, liberan factores de crecimiento, junto con los macrófagos presentes en la lesión, como el PDGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas). Estos factores inducen la proliferación y migración de las células musculares lisas procedentes de la capa media de la arteria, que se unirán a otras habitualmente residentes en la íntima, habiéndose sugerido que células progenitoras de la adventicia podrían diferenciarse también a células musculares lisas (76–79). Esta fase proliferativa es reforzada por un aumento de la Angiotensina II y una reducción en la presencia de óxido nítrico, que tiene efecto antiproliferativo (34,80–83). Las células musculares lisas de la lesión ateromatosa muestran un fenotipo diferente a las normales, con mayor presencia de órganos secretores, como el retículo endoplásmico, y menor de fibras contráctiles (84). Además también cubren el núcleo ateromatoso y, bajo el estímulo de PDGF, liberan TGF- β (transforming growth factor- β) y CTGF (connective tissue growth factor). Finalmente, producen proteínas de matriz junto a las cuales constituirán la cápsula fibrosa (74,85–87). Las proteínas más frecuentemente encontradas en el ateroma son los colágenos I y III, varios proteoglicanos y, también, hay fibras elásticas. La cantidad de estas proteínas dependerá, no solo del nivel de síntesis de las mismas, sino del grado de destrucción que sufran a cargo de las metaloproteinasas (MMP) (88). Estas enzimas serán además de gran importancia en el fenómeno de migración de células musculares lisas, al ir disolviendo la matriz para que éstas puedan progresar, así como en el remodelado positivo que sufren los vasos cuando las lesiones son aún incipientes (89,90). Es de reseñar que, durante la evolución, puede existir calcificación de la placa favorecida por la secreción de citoquinas como las proteínas morfogénicas óseas o por la presencia de proteínas con residuos de ácido glutámico γ -carboxilo, que tienen capacidad de fijar el calcio y promover la mineralización.

Finalmente, durante este proceso, la placa forma microvasos en probable respuesta a factores angiogénicos como el VEGF (vascular endothelial growth factor), la oncostatina M y los factores de crecimiento de fibroblastos (FGF) (91). Teóricamente estos microvasos pueden contribuir a la aterogénesis de dos modos. Primero, porque suponen una gran

superficie de contacto con la sangre, a cuyo través pueden reclutarse más células inflamatorias (92). Por otro lado, porque pueden ser el origen de hemorragias que constituyen un estímulo para la progresión de la placa (93).

2.4 Complicación de la placa aterosclerótica

Las placas pueden estar presentes en el árbol arterial en la tercera década de la vida (93,94). Una vez formadas pueden progresar lentamente, continuando el proceso aterosclerótico descrito. Sin embargo, también pueden crecer súbitamente si se complican con un trombo. En estos casos pueden producir un SCA si éste obstruye de manera total o subtotal la luz vascular (94). En los casos en que la oclusión no sea tan severa y no produzca síntomas inmediatos, el trombo va a estimular una reacción fibrótica, favoreciendo la síntesis de colágeno por parte de las células musculares lisas en respuesta a la producción de TGF- β , PDGF y otros mediadores liberados por las plaquetas (84). Además, la presencia de trombina induce proliferación de estas células musculares lisas (95). Según el grado de estenosis que produzca la lesión resultante, podrá ocasionar angina de esfuerzo o incluso ser asintomática. En este sentido, en las autopsias de sujetos fallecidos por causa no cardiovascular se ha observado que tienen lesiones coronarias con trombos antiguos organizados (94). En un estudio que incluyó casi 4.000 autopsias de soldados norteamericanos, 98% varones, con una edad media de 25,9 años, se detectó que la prevalencia de aterosclerosis coronaria de cualquier magnitud fue del 8,5%, que era severa en un 2,3% y moderada en el 4,7% (96). Aquellos sujetos con enfermedad coronaria tenían mayor prevalencia de dislipemia, HTA, obesidad y mayor edad (30 años frente a 25, $p < 0,001$). Señalamos que en este artículo el tabaquismo no se asoció con mayor prevalencia de lesiones coronarias, quizá debido a la edad de los participantes. Así, este estudio muestra la temprana edad a la que aparecen tanto los factores de riesgo como la propia aterosclerosis, en una población aparentemente sana y entrenada físicamente.

Es de interés clínico el hecho de que la mayor parte de los SCA se deben a complicaciones de placas que previamente no tenían estenosis severas (97,98). Esto se debe, en gran medida, a que las lesiones leves y moderadas son más frecuentes que las severas. Por otro lado, aunque está descrito que las lesiones severas no muestran más datos de vulnerabilidad que las ligeras, individualmente, una lesión severa podría tener más posibilidad de ocasionar un IAM, posiblemente porque el tamaño de trombo necesario para causar una oclusión total es menor (99). Sin embargo, hay datos que sugieren que una lesión no severa podría ser

INTRODUCCIÓN

especialmente peligrosa. Así, la ausencia de isquemia crónica en una lesión moderada hará que no se desarrolle circulación colateral que podría ser protectora en caso de oclusión. Por otra parte, se ha visto que las lesiones vulnerables hacen más frecuentemente remodelado positivo (expansión del vaso) que las estables y es sabido que cuanto mayor es la luz vascular mayor es el estrés circunferencial sobre las placas (100,101). Esto supone que la ausencia de angina o de isquemia inducible en una prueba de provocación no descarte la posibilidad de que un paciente tenga alto riesgo de sufrir un SCA, lo que ha fomentado la investigación de nuevos abordajes de este problema como, por ejemplo, las técnicas de imagen no invasiva, o los biomarcadores plasmáticos.

2.4.1 Ruptura de la Cápsula Fibrosa

Aproximadamente el 75% de los SCA se deben a este mecanismo (94,102,103). La cápsula es una estructura rica en colágeno y otras proteínas de matriz extracelular que rodea el núcleo lipídico de las lesiones y le confiere resistencia mecánica a la ruptura (102,103). Si se rompe (**figura 5**), la sangre contactará con este core lipídico, que es rico en factor tisular derivado de los macrófagos, y esto desencadenará una trombosis (104). En consecuencia, todo lo que lleve a una reducción de la cantidad de colágeno o de las células musculares lisas que lo sintetizan debilitará la cápsula, haciéndola más propensa a la ruptura.

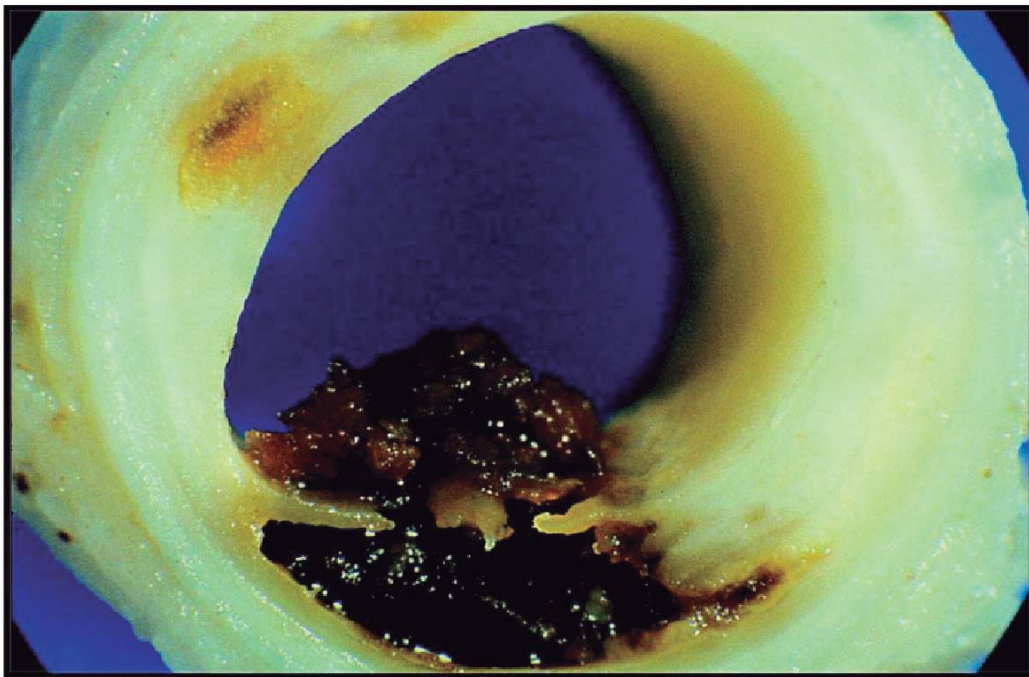


Figura 5. Fotografía de una placa aterosclerótica complicada. Obtenida de la referencia (101).

INTRODUCCIÓN

Aunque las fuerzas hemodinámicas son la causa última de ruptura de la placa, este proceso tiene lugar sobre todo en placas vulnerables. Así, hay factores mecánicos que pueden aumentar la vulnerabilidad de la placa. Por ejemplo, el core lipídico no puede soportar la tensión ejercida por la sangre circulante y la redistribuye parcialmente hacia la cápsula fibrosa. Cuanto más grande es el núcleo y menor su consistencia, más cantidad de estrés es redistribuida hacia la cápsula (64). Esta es pues, una de las razones por las que las lesiones ateroscleróticas con cápsulas fibrosas finas y de bajo contenido en colágeno son más propensas a la ruptura (64,103,105). Además de la mayor tensión circunferencial de las placas menos estenosantes, ya referida, también se ha sugerido que las placas situadas en las regiones de arterias coronarias que sufren mayor flexión durante la sístole tienen más posibilidad de romperse (106).

Sin embargo, la ruptura de la cápsula no siempre aparece en las regiones de máximo estrés, sino que también sucede en otras áreas que han sido previamente debilitadas por factores biológicos, entre los que destacan la inflamación y la apoptosis (107).

2.4.2 Inflamación

La presencia de una reacción inflamatoria juega un papel determinante en la vulnerabilidad de las lesiones ateroscleróticas. Se ha visto que las placas responsables de un evento agudo están infiltradas más frecuentemente que las estables por macrófagos, linfocitos T y células musculares lisas activadas (108,109).

Las células inflamatorias degradan la matriz extracelular por medio de enzimas como las MMPs, las colagenasas y las gelatinasas entre otras, debilitándola (87,110,111). La regulación de las MMPs no sólo es transcripcional. Su actividad también se controla secretándolas como formas inactivas, junto con los llamados inhibidores tisulares de las MMPs (TIMPS), de modo que una disminución de estos inhibidores conllevará un aumento del grado de proteólisis en la placa. Por otra parte, puede haber una reducción de la producción de colágeno, tanto por macrófagos como por células musculares lisas cuando son estimulados por interferón gamma (111–113).

En los últimos años se ha sugerido también que los mastocitos, células inflamatorias presentes principalmente en la adventicia, podrían estar implicadas en la inestabilidad de la placa por múltiples mecanismos, ya que pueden debilitarla activando MMPs, favoreciendo la generación de Angiotensina II a través de la producción de quinasas, induciendo apoptosis

INTRODUCCIÓN

de células musculares lisas, e incluso facilitando el espasmo coronario por liberación de histamina (114,115). De hecho, estas células están presentes más frecuentemente tanto en la placa como en la adventicia de los vasos responsables de un SCA (116,117).

Todo lo comentado para la inflamación en el proceso de formación de la placa es aplicable a este estadio, ya que los mecanismos son similares. Entre las múltiples moléculas proinflamatorias cuya expresión regula al alza el factor de transcripción NF- κ B, se encuentran varias MMPs, como la MMP-1 y MMP-3 (116). Acorde con esto, hay una mayor actividad de NF- κ B en placas coronarias responsables de un SCA que en las estables (118). Así mismo hay una mayor presencia de NF- κ B activado en los hombros de las placas de aterosclerosis carotídea que en la zona de la cápsula (119).

De especial interés en este proceso son el receptor CD40 y su ligando CD40L, que componen un mecanismo clave del sistema inmunológico. La unión de CD40L al receptor desencadena la producción de citoquinas proinflamatorias por parte de la célula, a través de la vía de NF- κ B (120,121). Así, el bloqueo de esta vía con un anticuerpo anti-CD40L disminuye el infiltrado de macrófagos y aumenta la presencia de colágeno en la aterosclerosis experimental (122).

El posible papel de la inflamación en la complicación de la placa aterosclerótica ha sido reforzado además por estudios que han demostrado que en los SCA hay un aumento de los niveles plasmáticos de varias de las moléculas inflamatorias descritas, como MCP-1, moléculas de adhesión, varias MMPs, CD40L o del grado de actividad de NF- κ B en leucocitos circulantes, entre otros. Es más, incluso una elevación de varias de éstas en pacientes estables o sujetos sanos, pueden predecir la aparición de un SCA (123–129). En este sentido, se ha visto que la aspirina en prevención primaria es más efectiva precisamente en los sujetos con mayores niveles de proteína C reactiva (125). Además, otros tratamientos eficaces en esta patología, como pueden ser las estatinas y los IECAS, reducen la inflamación en las placas de ateroma (119,130–132).

2.4.3 Apoptosis

Este proceso fisiológico de suicidio celular está presente en las placas ateroscleróticas y podría tener un papel potencial en su complicación (133,134). Los macrófagos liberan MMPs y factor tisular cuando sufren apoptosis, lo que podría favorecer la ruptura y trombosis de la placa (135,136). Por otra parte, se ha sugerido que un aumento de la tasa de apoptosis de las células musculares lisas debilitaría la placa, ya que ellas

forman la cápsula de la misma y producen proteínas de matriz como el colágeno. De acuerdo con esto, los especímenes de aterectomía coronaria de placas complicadas contienen más células musculares lisas apoptóticas y menos cantidad de estas células que las placas estables (137). Más aún, observaciones de nuestro grupo han puesto de manifiesto que hay más expresión de caspasa 3 activa, el enzima iniciador de apoptosis, en los hombros de placas ateroscleróticas de carótida extraídas por endarterectomía, es decir, en la región más vulnerable a la ruptura (119). En todo caso, los mecanismos reguladores del equilibrio entre formación y destrucción de la cápsula no están aclarados ya que, por ejemplo, el factor profibrótico CTGF al que nos hemos referido previamente es también capaz de inducir apoptosis de células musculares lisas, con lo que es difícil saber cual es el efecto que prevalecerá sobre la producción de matriz extracelular (86,87,138).

2.4.4 Trombosis sin ruptura de placa

Este mecanismo se ha observado en una cuarta parte de los casos (102). Conlleva una pérdida del endotelio que recubre las placas, exponiendo el colágeno a la sangre, lo que causa adhesión plaquetaria. En las placas avanzadas es habitual que haya cierto depósito de plaquetas que no ocasione síntomas y que, por los mecanismos explicados, induzca la proliferación de células musculares lisas (139). Los estudios de autopsia muestran dos patrones posibles bajo la erosión. Van der Waal et al encontraron infiltrados inflamatorios similares a los presentes en los casos de ruptura de la cápsula (108), mientras que Farb et al describieron un alto contenido en proteoglicanos, con células musculares lisas próximas y, en cambio, escaso contenido lipídico e inflamatorio (140). Este último cuadro se veía sobre todo en mujeres jóvenes y estaba relacionado con el tabaco, y menos con los niveles de colesterol. No se conoce el mecanismo de la trombosis en estos casos. Se ha sugerido que algún tipo de proteoglicano presente en las placas podría favorecer la trombosis (140,141). Otra posibilidad es que pueda deberse a un estado protrombótico sistémico. En este sentido es sabido que los leucocitos activados pueden transferir factor tisular activado a las plaquetas (142). Por último, existe la posibilidad de que pueda haber una deficiencia de moléculas antitrombóticas, como la trombomodulina y la proteína C en las placas, facilitando la trombosis (143). Son pues necesarias más investigaciones para dilucidar el mecanismo de la trombosis en estos casos.

3. Implicaciones clínico-pronósticas del Score de SYNTAX en la enfermedad coronaria:

El SYNTAX (Synergy Between PCI With Taxus and Cardiac Surgery) score es una medida angiográfica cuantitativa (puntuación) que trata de caracterizar la extensión y severidad de la enfermedad coronaria aterosclerótica teniendo en cuenta diversos aspectos relacionados con las características angiográficas de la lesiones coronarias. Inicialmente permite medir cuantitativamente la complejidad técnica del tratamiento percutáneo de la enfermedad coronaria aterosclerótica, de suerte que a mayor puntuación, mayor complejidad (144,145).

Hasta la fecha, la forma de medir la severidad y extensión de la enfermedad coronaria aterosclerótica en la práctica clínica habitual era la clásica clasificación según el número de vasos afectados, aumentando la severidad si estaba implicada la arteria descendente anterior proximal o el tronco coronario izquierdo. Esta clasificación todavía sigue siendo muy utilizada en la actualidad, por su sencillez, pero discrimina mal qué pacientes se beneficiarían de un tratamiento percutáneo o de un tratamiento quirúrgico (146).

El score de SYNTAX (SS) se recomienda hoy en día a la hora de decidir, ante un paciente estable con enfermedad coronaria multivazo, entre las dos principales estrategias de revascularización: intervencionismo coronario percutáneo (ICP) o cirugía de revascularización miocárdica. En este score, se combina la importancia del segmento coronario enfermo, y las características angiográficas de la lesión (clasificación según el esquema del *American College of Cardiology/American Heart Association*; oclusión total, subtipo de Medina para las bifurcaciones), (**figura 6**). Existe hoy en día un calculador online, que se puede emplear de forma gratuita a través del link <http://www.syntaxscore.com/calc/start.htm>.

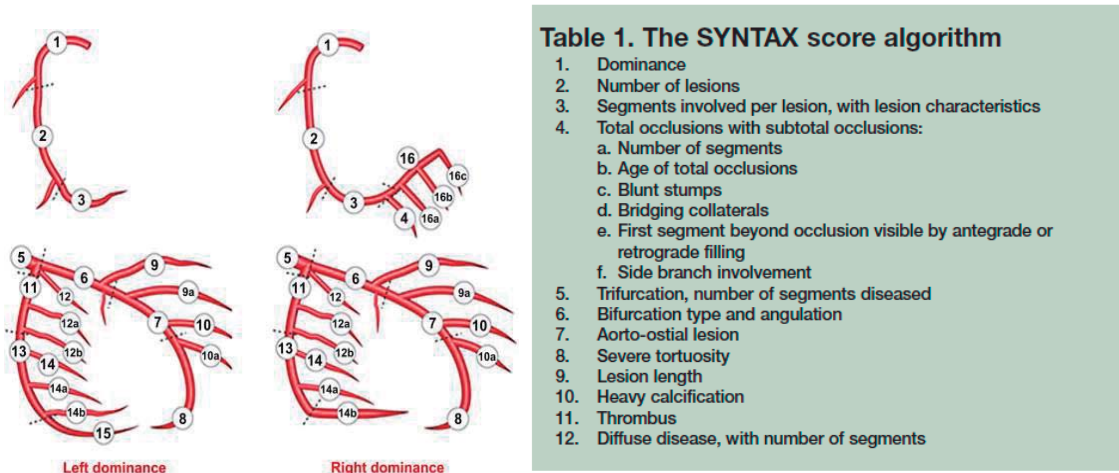


Figura 6. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, et al. The SYNTAX score: an angiographic tool grading the complexity of CAD. *EuroInterv* 2005; 1: 219-227.<p> 2. Valgimigli M, Serruys PW, Tsuchida K, et al. Cyphering the complexity of coronary artery disease using the syntax score to predict clinical outcome in patients with three-vessel lumen obstruction undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2007 Apr 15;99(8):1072-1081 (144,145).

Entre las limitaciones del SS, cabe destacar principalmente que no tiene en cuenta variables clínicas (es un score angiográfico), así como su incapacidad para realizar predicciones a nivel individual. Otras grandes limitaciones para la extensión de su aplicación clínica es que se trata de un cálculo complejo, que consume una cantidad de tiempo no despreciable sobre todo en pacientes con anatomía coronaria muy compleja y, además, existe una gran variabilidad interobservador (144). Se han ensayado diferentes modificaciones consistentes en la adición de variables clínicas en un intento de mejorar su funcionamiento. De hecho en la actualidad existe una nueva versión online de SS II que incluye variables clínicas.

3.1 Estudios SYNTAX

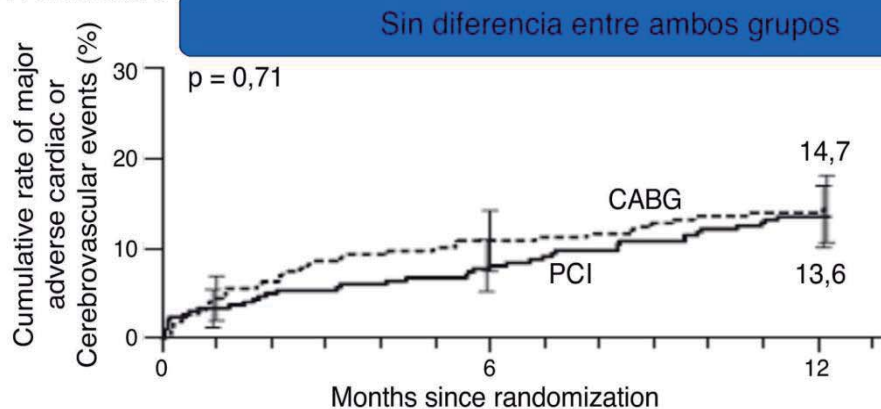
Originariamente el ensayo clínico SYNTAX comparó los resultados de la cirugía de revascularización miocárdica (n=897) y el ICP con stent recubierto de paclitaxel (n=903) en el tratamiento de la enfermedad del tronco coronario y/o tres vasos. El objetivo primario (mortalidad, infarto no fatal, ictus o reintervención coronaria en los primeros 12 meses después del procedimiento) fue significativamente mayor en el grupo ICP (17,8%) vs. 12,4% en el grupo de cirugía de revascularización miocárdica (p=0,002), debido fundamentalmente al mayor riesgo de reintervención coronaria en el grupo ICP. De hecho, no existieron diferencias en el riesgo de muerte total,

INTRODUCCIÓN

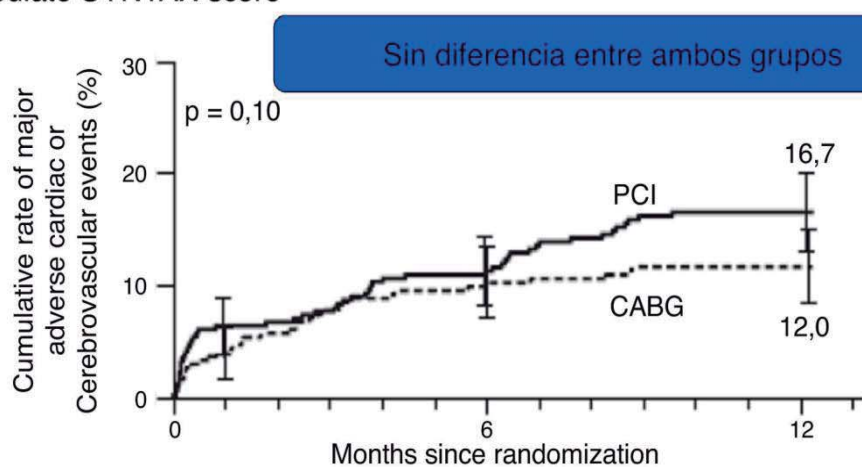
infarto no fatal o ictus entre los dos grupos (147). En el estudio, los pacientes fueron divididos en terciles basados en el score de SYNTAX: bajo (≤ 22), intermedio (> 23 a 32) y alto (> 33). A 1 año, solo los pacientes en el tercil más alto (> 33) mostraron una mortalidad significativamente mayor (13,1% vs 2,5%, $P < 0,001$) y MACE (21,4% vs 7,4%, $P < 0,001$) en el grupo de ICP, (**figura 7**). Tras realizar un análisis por subgrupos según el tercil del score SYNTAX, Mohr et al (148). concluyen que, entre los pacientes con enfermedad de tres vasos y puntuaciones bajas de score SYNTAX (0-22) o pacientes con enfermedad del tronco coronario y puntuaciones medias o bajas (0-32), el tratamiento percutáneo es una opción aceptable. Para puntuaciones más altas en pacientes con enfermedad de tronco o tres vasos, la cirugía de revascularización miocárdica sigue siendo el tratamiento de elección. Todo lo anterior ya está aceptado y publicado en las guías de práctica clínica (146).

INTRODUCCIÓN

A Low SYNTAX score



B Intermediate SYNTAX score



C High SYNTAX score

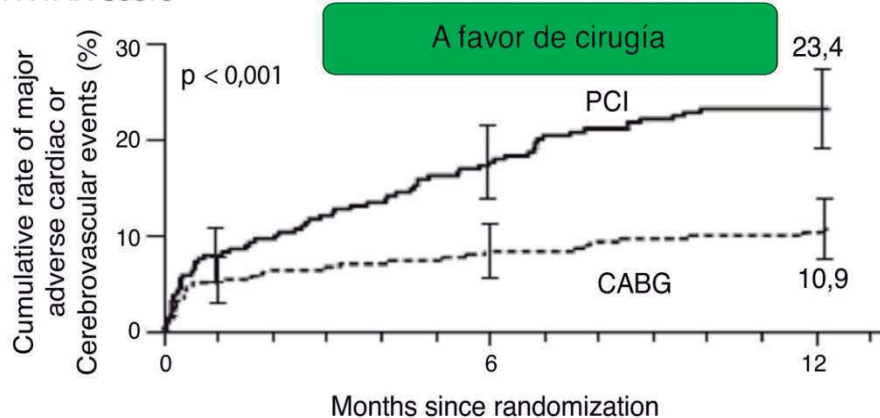


Figura 7: Resultados del estudio SYNTAX a un año, MACCE dependiendo del grupo de riesgo según la puntuación Syntax. CABG: cirugía de revascularización coronaria; MACCE: eventos adversos cardíacos y vasculares cerebrales mayores; PCI: intervencionismo percutáneo coronario (147).

3.2 Comparación del score de SYNTAX con otras puntuaciones

Hasta la fecha, pocos estudios compararon directamente los resultados del score SYNTAX con los obtenidos con otros sistemas de puntuación disponibles para calificar la complejidad angiográfica de la enfermedad coronaria aterosclerótica.

Una comparación del score de SYNTAX y el esquema de clasificación de lesión modificada de AHA / ACC en pacientes sometidos a ICP encontró que el score SYNTAX muestra una mayor capacidad de discriminación tanto en pacientes con enfermedad multivaso como en pacientes con afectación del tronco coronario izquierdo (149).

3.3 Utilidad del score de SYNTAX

Si bien existe poca duda de que los pacientes con enfermedad coronaria aterosclerótica más avanzada y extendida deben ser tratados con cirugía de revascularización miocárdica (según lo recomendado por las guías actuales), el uso del score SYNTAX probablemente inducirá la toma de decisiones clínicas para recomendar con seguridad a los pacientes elegibles con score bajo hacia una opción menos invasiva de revascularización.

Este potencial se ha explorado recientemente con el análisis de 819 pacientes sometidos a revascularización por ICP o cirugía de revascularización miocárdica en dos centros italianos (150). Entre los pacientes con un score de SYNTAX alto, definido como aquellos con una puntuación de SYNTAX > 33, se demostró que la ICP era inferior a la cirugía de revascularización miocárdica en términos de mortalidad a 2 años. Por el contrario, no se observaron diferencias entre ICP y cirugía de revascularización miocárdica entre los pacientes que presentaron una puntuación de SYNTAX ≤ 34 . Una posible explicación de estos hallazgos puede atribuirse a diferentes tasas de revascularización completa (**figura 8**) entre los pacientes tratados con ICP y los tratados con cirugía de revascularización miocárdica. Mientras que en los pacientes con menor SS, ICP y cirugía de revascularización miocárdica muestran tasas comparables de revascularización completa, la cirugía de revascularización miocárdica logra tasas muy superiores en los pacientes con una puntuación superior a 34. Esto sugiere que la puntuación SYNTAX puede ser capaz de anticipar la capacidad de un enfoque percutáneo para obtener revascularización completa en un individuo dado (150).

INTRODUCCIÓN

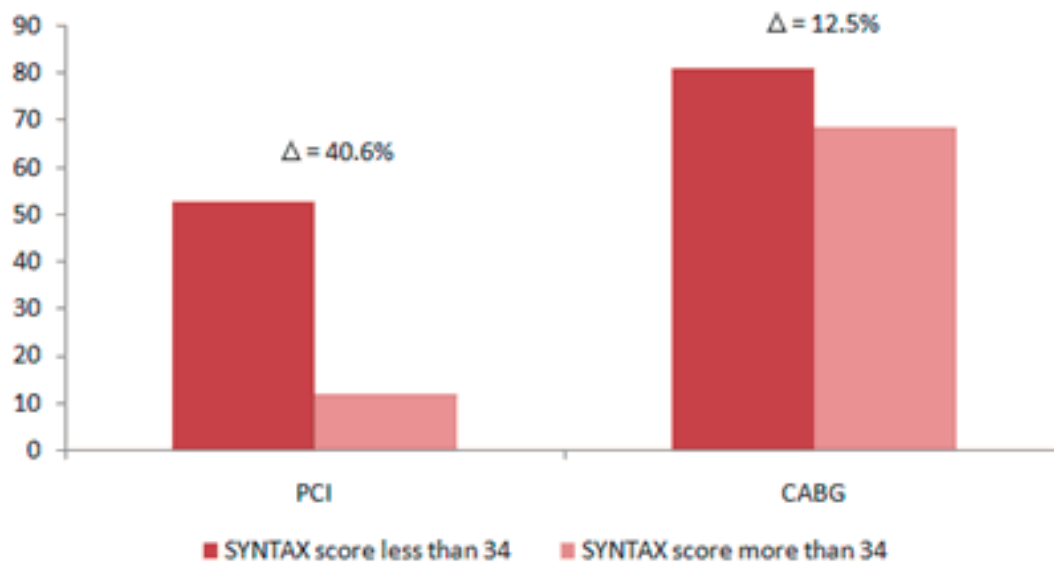


Figura 8: Diferencias de las tasas de revascularización completas por tratamiento de revascularización. CABG: cirugía de revascularización coronaria; PCI: intervencionismo percutáneo coronario (150).

Recientemente se ha publicado el estudio SYNTAX Score and Long-Term Outcomes The BARI-2D Trial (151), que buscó determinar si los resultados de SYNTAX pronosticaban los resultados y la eficacia de la revascularización coronaria en comparación con el tratamiento médico en el BARI-2D (Bypass Angioplastia Revascularización Investigación 2 Diabetes). Para ello se calcularon los score de SYNTAX retrospectivamente en 1550 pacientes del estudio BARI-2D sin revascularización previa. Se evaluó el objetivo primario combinado (muerte, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) durante 5 años. Una puntuación media / alta SYNTAX (> 23) se asoció con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares mayores. Los pacientes en el estrato de cirugía de revascularización miocárdica tuvieron puntuaciones significativamente más altas de SYNTAX: 36% tenían puntuaciones de SYNTAX medias / altas en comparación con 13% en el estrato de ICP. Entre los pacientes con bajo SYNTAX (< 22), los eventos cardiovasculares mayores no difirieron significativamente entre la terapia médica y la revascularización, tanto con cirugía de revascularización miocárdica como ICP. Entre los pacientes con SYNTAX (> 23), los eventos cardiovasculares mayores fueron menos frecuentes en el grupo de cirugía de revascularización miocárdica que con el tratamiento médico, pero no en el

grupo de ICP. Entre los pacientes con diabetes y cardiopatía isquémica crónica estable, los scores SYNTAX más altos predicen una mayor tasa de eventos cardiovasculares y se asociaron con resultados más favorables los que recibieron cirugía de revascularización miocárdica (151).

En resumen, el SS es una herramienta que permite evaluar la complejidad y extensión de la enfermedad coronaria, estratificando a los pacientes en grupos de riesgo para poder recomendarles la terapia idónea en cada caso.

4. Calcificación Coronaria (CC)

El significado de la CC en la patogénesis y destino de la placa coronaria es desconocido. Aunque fue interpretada en el pasado como un proceso pasivo de adsorción o precipitación, en el momento actual se conoce que ese no es el caso, considerándose un proceso regulado y organizado, aunque se desconocen con exactitud sus mecanismos.

4.1 Fisiopatología de la CC

En la actualidad, gracias a métodos microscópicos, se han podido observar pequeños agregados de cristales de calcio entre las partículas lipídicas de los núcleos de las lesiones ateroscleróticas (152) lo que demuestra la presencia de CC incluso en fases muy tempranas de la enfermedad coronaria aterosclerótica (77,153).

Los depósitos de calcio se encuentran con más frecuencia y en mayor cantidad en las personas de mayor edad y en las lesiones más avanzadas. En estas lesiones, cuando la mineralización domina el proceso, componentes tales como depósitos de lípidos y aumento del tejido fibroso pueden también estar presentes (152).

Fisiopatológicamente el fosfato de calcio (hidroxiapatita, $\text{Ca}_3[-\text{PO}_4]_2 \times \text{Ca}[\text{OH}]_2$), que contiene 40% de calcio en peso, precipita en las arterias coronarias enfermas por un mecanismo similar al encontrado en la formación y remodelación del hueso activo. Existe evidencia por medio de microscopía electrónica que apoya la teoría de que la hidroxiapatita (154), la forma cristalina predominante en los depósitos de calcio, se forma principalmente en las vesículas (152,155) que pellizcan las células de la pared arterial, de forma análoga a los condrocitos en el desarrollo de los huesos (156–158). Se ha postulado que las vesículas, derivadas de restos de células del músculo liso y células espumosas que aparecen dentro de acumulaciones ricas en lípidos extracelulares, también pueden servir como

INTRODUCCIÓN

pequeños depósitos de calcio (77,159). También se ha demostrado una asociación espacial muy estrecha entre los depósitos de colesterol y la hidroxiapatita (160).

De acuerdo con todo ello puede haber diversos mecanismos por los que se produce la aparición de calcio en la aterosclerosis.

Aunque la secuencia bioquímica de los eventos que conducen a la calcificación aterosclerótica no se conoce bien, la atención se ha centrado en una única clase de proteínas que contienen gamma carboxiglutamato (Gla), que tienen una afinidad muy alta para la hidroxiapatita. El Gla es un residuo inusual de aminoácidos cuya única función conocida es ligar el calcio (161,162). De hecho, se ha sugerido que las proteínas que contienen Gla pueden estar relacionados de forma activa con la calcificación aterosclerótica. No interfieren con la homeostasis normal del calcio porque no son quelantes de calcio, pero si se produce la precipitación del calcio, se espera que las proteínas que contienen Gla se unan al precipitado (152). La descarboxilación de los residuos de Gla disminuye en gran medida la afinidad de las proteínas que contienen Gla por la hidroxiapatita (161,162). Es posible, por ejemplo, que los procesos ateroscleróticos inhiban la síntesis y / o la actividad de la Gla, quizás explicando por qué las arterias ateroscleróticas contienen sólo aproximadamente el 30% de la actividad carboxilasa encontrada en los segmentos arteriales normales (163). Como alternativa, también es posible que las células en las lesiones ateroscleróticas sintetizen menos carboxilasa.

En general, los hallazgos actuales dan crédito a la idea de que la calcificación aterosclerótica no es meramente adsorción pasiva sino que es un proceso organizado y regulado, similar en muchos aspectos a la formación ósea. Recientemente, se observaron claras diferencias en la aparición de la calcificación de la pared arterial entre distintas cepas de ratón genéticamente endogámicas (164), lo que indica por primera vez que hay un componente genético en este rasgo clínicamente significativo.

4.2 Base Molecular para la Calcificación

Fitzpatrick et al (165) usaron hibridación in situ para identificar ARNm de proteínas de matriz asociadas con la mineralización de especímenes de la arteria coronaria. Usando secciones no descalcificadas de arterias coronarias postmortem, encontraron que la mineralización era difusa, en lugar de confinada únicamente a la íntima, y presente en todas las placas ateroscleróticas. Específicamente, identificaron una proteína de unión celular (osteopontina), una proteína asociada con calcio

INTRODUCCIÓN

(osteonectina) y una proteína γ -carboxilada que regula la mineralización (osteocalcina). La metodología de seccionamiento tradicional, que utiliza la descalcificación, puede perder una cantidad significativa de mineralización. De hecho, la hidroxiapatita no se detectó en ninguna sección coronaria considerada normal por microscopía óptica tradicional.

La osteopontina es una glicoproteína fosforilada, regulada por citoquinas locales, con participación conocida en la formación y calcificación del hueso. La inmunohistoquímica de los especímenes examinados por Fitzpatrick para la osteopontina demostró tinción intensa y altamente específica en los márgenes externos de todos los segmentos enfermos en cada frente de calcificación, aunque la tinción fue evidente a lo largo de toda la placa (165). Otros estudios mostraron que la osteopontina se puede ver en el tejido que demuestra la participación aterosclerótica (154) y parece estar presente sólo en sitios de la enfermedad aterosclerótica coronaria concomitante (165,166). Hirota et al (167) demostraron con Northern blot que la expresión de ARNm de osteopontina se relaciona con la gravedad de la aterosclerosis. Por otro lado, la expresión de la osteonectina de ARNm disminuyó con el desarrollo de la aterosclerosis, lo que sugiere un papel de contra-regulación. Shanahan et al (168) y Ikeda et al (166) demostraron independientemente que el tipo de célula predominante en las áreas asociadas con la expresión de la esta proteína de hueso ectópico son células espumosas derivadas de macrófagos, aunque también se podrían identificar algunas células de músculo liso.

Giachelli et al (169), usando inmunoquímica e hibridación in situ, demostraron que las células del músculo liso de la capa media en las arterias no lesionadas contienen niveles muy bajos de osteopontina y ARNm. Sin embargo, las lesiones de aorta de la rata adulta o de arteria carótida mostraron un aumento dependiente del tiempo tanto de la expresión de la proteína osteopontina como de su ARNm dentro de las células del músculo liso arterial, sugiriendo un posible papel para la osteopontina en las fases proliferativa y migratoria de la lesión arterial. También mostraron que el factor de crecimiento de fibroblastos básico, el factor de crecimiento transformante β y la angiotensina II, todas ellas proteínas implicadas en la respuesta de lesión arterial, elevaron la expresión de osteopontina en células confluentes de músculo liso vascular in vitro. De acuerdo con esto De Kleijn et al mostraron que un alto contenido de osteopontina en lesiones de aterosclerosis carotídea analizadas tras

INTRODUCCIÓN

endarterectomía, se asociaba a una mayor incidencia de enfermedad coronaria aterosclerótica (170).

Finalmente, Bostrom et al (154) han identificado recientemente que la proteína morfogenética ósea-2a, un potente factor de diferenciación osteoblástica, influye en la placa aterosclerótica calcificada. Las células cultivadas en la pared vascular formaban nódulos calcificados similares a los encontrados en los cultivos de células óseas y respondían al factor de crecimiento transformante β (171). Las células predominantes en estos nódulos tenían una características inmunocitoquímicas similares a los pericitos microvasculares, que tienen capacidad de diferenciación osteoblástica. Estos hallazgos proporcionan evidencia adicional de que el calcio arterial en la aterosclerosis es un proceso regulado similar a la formación de hueso, en lugar de una precipitación pasiva de cristales de fosfato de calcio.

4.3 Epidemiología

En 1961 Blankenhorn (172) resume la evidencia de que la CC se produce sólo en los lugares involucrados con la aterosclerosis. Diversos estudios indican que los pacientes con mayor cantidad de calcio en las arterias coronarias poseen mayor predisposición a presentar manifestaciones clínicas de la enfermedad que aquellos con calcificación de menor grado (173). La calcificación de la placa aterosclerótica suele comenzar tan temprano como en la segunda década de la vida, justo después de la formación de la estría grasa (174). Las lesiones de adultos jóvenes han revelado pequeños agregados de cristales de calcio entre las partículas del núcleo lipídico (175). La literatura sugiere que la enfermedad aterosclerótica está presente en el 50% de los individuos de 20 a 29 años, pasando al 80% en personas mayores de 30 a 39 (176). La calcificación está presente en el 50% de los individuos de 40 a 49 años y 80% de los individuos de 60 a 69 años (176–178), mientras que la estenosis significativa está presente en sólo el 30% de los individuos mayores de 60 años (176).

Los depósitos de calcio se encuentran con más frecuencia y en mayor cuantía, en individuos mayores y en lesiones ateroscleróticas más avanzadas (110), siendo la edad y el sexo los factores de riesgo más importantes para la presencia de CC (77,159).

Otros factores de riesgo asociados con la CC son el colesterol en plasma elevado, la disminución de HDL, tabaquismo, la presión arterial elevada, obesidad, diabetes, y los triglicéridos elevados (179,180).

4.4 Calcificación Coronaria y Síndromes Coronarios Agudos

Aunque la calcificación es un hallazgo habitual en áreas con estenosis coronaria focal significativa (181), su presencia también tiene implicaciones en los síndromes coronarios agudos. La placa aterosclerótica leve (<30%) o moderadamente (30-70%) estenótica es más probable que se rompa y produzca un SCA (174).

Teóricamente (110), se puede especular que la CC pudiera, en forma análoga a la formación de vasos colaterales, representar un intento de proteger el miocardio amenazado, con la "fortificación" de la placa aterosclerótica débil, propensa a la ruptura. Las lesiones calcificadas, hipocelulares y fibróticas son mucho más "duras" que las lesiones con menor cantidad de calcio y más células. Así, datos biomecánicos (98) sugieren que las áreas calcificadas son menos propensas a relacionarse con sitios de ruptura de la placa (97). Demer et al (182) señalan en este sentido que la presencia de calcificación altera las propiedades mecánicas de la placa.

La evidencia en vivo de la relativa estabilidad de las placas calcificadas se ha obtenido con el ultrasonido intracoronario (IVUS) (183). Así, la CC podría representar un intento de la pared arterial de autoestabilización, con lo cual se minimizaría el riesgo de ruptura de la placa. Por ejemplo, si una placa desarrolla una capa calcificada, es alrededor de 5 veces más dura que una lesión celular o que la pared normal del vaso y muy resistente a la ruptura (184). Sin embargo, esto podría llevar a incrementar el estrés cerca de la unión de la cápsula y la íntima adyacente, y es ahí, en la interfase entre la sección calcificada y no calcificada de la placa (hombro de la placa), donde con más frecuencia ocurre la ruptura de la misma (174,175).

Una teoría es que, con la mayor extensión de la calcificación y la fibrosis, este punto débil podría ser eliminado y el riesgo de ruptura disminuir de forma correspondiente. No obstante, en la actualidad no se conoce la relación entre la placa vulnerable y la calcificación de la arteria coronaria (185).

4.5 La fluoroscopia en la valoración de la Calcificación Coronaria

Existen diferentes métodos que permiten detectar la presencia de CC. La elección de uno u otro depende del contexto clínico del paciente y de la disponibilidad de cada una de las técnicas. Como veremos más adelante, todos los pacientes que han participado en esta Tesis habían presentado un

INTRODUCCIÓN

SCA, que requirió un ingreso y cateterismo cardiaco. Por tanto, la forma habitual de valorar el grado de calcificación coronaria en este cuadro no puede ser otra que la valoración fluoroscópica durante la realización de la coronariografía, que se puede complementar en algunos casos con otras técnicas endovasculares (como la ecografía intravascular o la tomografía por coherencia óptica).

Un contexto clínico totalmente diferente del anterior es el del paciente ambulante que está siendo evaluado, bien con fines preventivos o bien con fines diagnósticos. En estos casos, el método de elección para la evaluación de la CC es utilizar técnicas de tomografía computerizada (TC) (186,187).

La fluoroscopia se ha utilizado con frecuencia para detectar la calcificación de las arterias coronarias en el cateterismo. En un estudio de 613 varones asintomáticos que se sometieron a una coronariografía debido a una o más pruebas anormales de cribado (188), el hallazgo de calcificación de una arteria coronaria tuvo una sensibilidad del 66,3% y una especificidad del 77,6% en la determinación de una estenosis coronaria angiográficamente significativa (estenosis >50%). El valor predictivo positivo fue 37,7% y el valor predictivo negativo fue 91,9%. Los autores concluyeron que una prueba de calcificación fluoroscópicamente negativa indicaba una baja probabilidad de enfermedad coronaria significativa, mientras que una prueba de calcificación positiva aumentaba sustancialmente la probabilidad de enfermedad coronaria angiográficamente significativa.

Aunque la fluoroscopia puede detectar calcificaciones de moderadas a grandes, su capacidad para identificar pequeños depósitos cálcicos es baja. Otro estudio (186) demostró que sólo el 52% de los depósitos de calcio que se ven en las imágenes de TAC de alta resolución podría ser detectado por fluoroscopia ($P<0,001$). La densidad media de calcio en las lesiones detectadas por TAC fue de +99 HU (Hounsfield Units), mientras que para las lesiones detectadas por fluoroscopia fue +546 HU, lo que significa que sólo las placas más grandes y muy calcificadas y las que probablemente son más relevantes desde el punto de vista clínico son detectables con fluoroscopia en comparación con la TAC.

Esto puede explicar por qué la calcificación detectada por TAC es más sensible pero menos específica que la fluoroscopia. La detección fluoroscópica del

INTRODUCCIÓN

calcio depende de la habilidad y experiencia del operador, así como del número de proyecciones estudiadas. Otros factores limitantes importantes en la detección de CCA son la variabilidad del equipo fluoroscópico, el hábito del cuerpo del paciente, las estructuras anatómicas superpuestas y las calcificaciones superpuestas en estructuras como las vértebras y los anillos de la válvula. Además con fluoroscopia, la cuantificación del calcio no es posible.

La severidad de la CC por fluoroscopia (189,190) se evalúa generalmente mediante la siguiente puntuación :

- Grado 0: Ausencia de calcio coronario,
- Grado 1: presencia de calcificación muy sutil (descubierta tras cuidadoso examen),
- Grado 2: calcificación evidente con imagen en movimiento (no en parado),
- Grado 3: calcificaciones evidentes vistas con la imagen del “loop” cardíaco parado.

5. Ectasia Coronaria

La EC es otra forma de presentación, junto con la CC, de la enfermedad coronaria aterosclerótica compleja. Las primeras referencias acerca de la enfermedad son atribuidas a Morgagni en estudios anatomopatológicos de 1761 (191) y, posteriormente, a Bougon en 1812 (192). Desde que fue descrita por primera vez se han realizado avances sobre su fisiopatología y se conoce que la principal causa de EC en el mundo occidental es la aterosclerosis (193–195), mientras que en países orientales la enfermedad de Kawasaki ocupa el primer lugar (193). Adicionalmente, también ha sido relacionada con diversos agentes etiológicos, como exposición a herbicidas, enfermedad de Takayasu, poliarteritis nodosa, traumatismos o lesiones vasculares, etc. Sin embargo el mecanismo no ha sido dilucidado por completo (195–199).

Tiene una prevalencia muy variable, de 0,2 a 5%, en los pacientes sometidos a cateterismo cardíaco (196,200–202), pero podría estar aumentando en los últimos años.

5.1 Definición de EC

La definición aceptada para el diagnóstico de EC es una dilatación de la arteria coronaria, difusa o segmentaria, con un calibre mayor de 1,5 veces el diámetro de los segmentos adyacentes normales de la misma o

INTRODUCCIÓN

diferentes arterias (203). Se trata de una afección que es necesario diferenciar de los aneurismas discretos o dilataciones localizadas que aparecen en zonas adyacentes a estenosis coronarias, en algunos casos de enfermedad de Kawasaki (204), etc. Papadakis et al (205), demostraron que el flujo coronario cuantificado mediante TIMI Frame Count se encuentra enlentecido en los pacientes con EC. Por tanto, los hallazgos angiográficos típicos de la EC comprenden la dilatación segmentaria o difusa de una o varias arterias coronarias acompañados de flujo lento y turbulento. Markis et al (201) definieron los diferentes grados de afectación de las arterias coronarias en la EC con la siguiente clasificación:

Tipo I: ectasia difusa de dos o tres vasos,

Tipo II: enfermedad difusa en un vaso y enfermedad localizada en otro vaso,

Tipo III: ectasia difusa de un solo vaso

Tipo IV: ectasia localizada o segmentaria

Clásicamente se ha descrito un predominio del sexo masculino en los pacientes con EC, observándose en una serie un 91,2% de varones. Sudhir et al (206) demostraron una mayor prevalencia de EC en pacientes fumadores y con hipercolesterolemia familiar.

5.2 Fisiopatología

Por las grandes similitudes histopatológicas con la aterosclerosis se considera una variedad de la enfermedad arterial coronaria aterosclerótica (192,196), en la cual hay degradación del colágeno y de las fibras de elastina con disrupción de la lámina elástica interna y externa (196).

Existen varias hipótesis fisiopatológicas clásicas; una de ellas menciona la disfunción de la pared endotelial secundaria a pérdida de sus componentes músculo-elásticos y depósitos de células grasas, otra es que la EC es el resultado de la remodelación arterial en respuesta al crecimiento de la placa local (196) y una tercera hipótesis menciona la sobreexpresión del sistema de las MMPs (196,207) las cuales producen proteólisis de las proteínas de la matriz extracelular que conduce a la remodelación arterial con varios factores que permiten esta sobreexpresión: lipoproteínas, proteína C reactiva (PCR), leucotrienos, sistema renina angiotensina, homocisteína y óxido nítrico.

Recientemente, varios estudios han relacionado la EC con biomarcadores inflamatorios, lo que sugiere que una severa respuesta inflamatoria puede desempeñar un papel importante en la patogénesis de la EC. Así, se ha visto que los pacientes con EC presentan elevados niveles de

INTRODUCCIÓN

algunas citoquinas (factor de necrosis tumoral [TNF] e interleucina-6 [IL-6]), células inflamatorias (leucocitos, monocitos), proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP), moléculas de adhesión solubles (Molécula de adhesión intercelular-1 [ICAM-1], molécula de adhesión celular vascular-1 [VCAM-1]), y Lipocalina asociada con gelatinasa de neutrófilos (NGAL) (208–213).

Pinar Bermudez et al (214) encontraron una prevalencia de diabetes entre los enfermos coronarios con EC menor que la existente en los que no tenían EC. La explicación a este hallazgo no está clara. Como ya hemos dicho, la EC parece constituir una forma distinta de expresión de la aterosclerosis coronaria (215,216), causada por la acción de distintos factores de riesgo sobre una base genética predisponente, de forma que el daño endotelial inicial activaría una serie de mediadores inflamatorios que causarían una degeneración de la capa media del vaso. Estas alteraciones estructurales, junto con la acción de sustancias vasodilatadoras, fundamentalmente óxido nítrico, conduciría a la dilatación coronaria, es decir, a una forma extrema de «remodelado positivo» (90,217). Sin embargo, en los pacientes diabéticos es más frecuente encontrar coronarias con afectación difusa y «remodelado negativo», sin grandes cantidades de placa pero en las que el área luminal y el tamaño del vaso se reducen (218). Una explicación podría radicar en que la diabetes se asocia a una disminución de la vasodilatación dependiente del endotelio, causada por alteraciones en la síntesis e inhibición del óxido nítrico (219), un factor que parece desempeñar un papel muy importante en la génesis de la EC.

También se podría especular que la diabetes mellitus afectaría de forma predominante a la íntima, pero no a la capa media del vaso, causando ese «remodelado negativo». Además, resulta atractiva la hipótesis de que el remodelado positivo aparece en fases iniciales, en lesiones tempranas, mientras que el negativo surge en lesiones más evolucionadas, y quizás los pacientes diabéticos presenten una tendencia a desarrollar directamente una forma más agresiva y evolucionada de aterosclerosis (220,221), mientras que alteraciones en el metabolismo de las lipoproteínas se asocian más a fenómenos de remodelado positivo (222). A estos factores de riesgo probablemente se suma la existencia de una determinada predisposición genética, como sugiere el hecho de que más del 90% de los pacientes con EC sean varones. En el futuro serán necesarios estudios que permitan esclarecer esa base genética y explicar los mecanismos exactos que causan la EC.

5.3 Evolución clínica

Desde un punto de vista clínico es frecuente que los pacientes presenten estenosis coronarias asociadas, pero incluso aquellos sin lesiones coronarias sufren cuadros de angina, vasoespasmo (223) e incluso IAM (224,225), independientemente del grado de obstrucción coronaria aterosclerótica que presente el paciente (226). Mientras las alteraciones estructurales (pérdida de integridad de la pared vascular, dilatación arterial) explicarían la tendencia a la trombosis y el vasoespasmo, este flujo enlentecido podría ser responsable de los cuadros de angina, e incluso ser un factor implicado en las alteraciones causantes de los infartos de miocardio que presentan algunos de los pacientes con EC (227).

La evolución de la EC no se conoce, pero se postula como una variedad de la enfermedad coronaria aterosclerótica con peor pronóstico debido a la complejidad en su manejo, dado que son pacientes que habitualmente no pueden recibir revascularización. La EC no tiene un tratamiento definido, más allá del tratamiento establecido para el SCA en sus diversas variantes. Los pacientes con EC y lesiones obstructivas son tratados de acuerdo con los protocolos de manejo de SCA con o sin elevación del ST. Las dificultades en el tratamiento las sufren los pacientes con un evento coronario y una ausencia de lesiones obstructivas. Pinar Bermudez et al (214) publicaron en un seguimiento mayor de 2 años un pronóstico menos optimista de lo que cabría esperar, con una mortalidad del 6% para los pacientes con EC sin lesiones y del 7% para los que presentan estenosis significativas. Estos datos concuerdan con los resultados del seguimiento a 5 años descrito por Cokkinos et al (227), con mortalidades del 10-9,5%, respectivamente, similar al 11,9% de los pacientes sin EC pero con estenosis coronarias agudas. Por estas razones es fundamental profundizar en el estudio de la fisiopatología y las implicaciones pronósticas de la EC.

6. Biomarcadores en la Enfermedad Cardiovascular

Existe un gran interés en la Medicina actual en el desarrollo de biomarcadores tanto con poder diagnóstico como pronóstico. Además de algunos usados en la práctica clínica, como la troponina o el proBNP, hay otros en investigación con evidencias de que pueden ser útiles en la enfermedad coronaria. Sin embargo, en la mayoría de ellos no se ha examinado su posible relación con la complejidad de la enfermedad

coronaria ni con la existencia de ectasia.

6.1 Biomarcadores relacionados con la insuficiencia cardíaca

- BNP/ProBNP: es una hormona natriurética relacionada con la expansión de volumen y el estrés parietal de las cavidades cardíacas, en especial el ventrículo izquierdo. Por ello se ha utilizado principalmente para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca (IC) (228). Sin embargo, también se ha asociado el nivel sérico de BNP y NT-Pro-BNP con la incidencia de muerte y eventos cardiovasculares en sujetos asintomáticos sin IC y sin antecedentes de enfermedad cardiológica o renal, superando a la proteína C reactiva (PCR) (229). Se ha demostrado que los niveles de BNP, al igual que los de proBNP, tienen importancia pronóstica en pacientes que sufren un SCA (230,231) y en angina (232). Nuestro grupo ha observado que es un buen predictor de eventos en pacientes coronarios crónicos sobre todo de IC o muerte (233). En resumen, es un marcador con robusta literatura que apoya su uso en el diagnóstico y en el pronóstico de la IC. Sin embargo, su utilidad en el pronóstico la enfermedad coronaria crónica todavía está en discusión.

- La galectina-3: es una proteína que es miembro de la familia de las lectinas y es capaz de unirse a las Beta-galactosidasas. Está envuelta en diferentes procesos, como reacciones inmunes, transformación neoplásica y metástasis (234). También juega un papel importante en la fibrosis cardíaca y en el remodelado (235), además de predecir mortalidad y severidad de la IC y la enfermedad renal en los pacientes con IC (236,237). En el estudio PROVE IT-TIMI se observó que, en pacientes con SCA reciente, los niveles de galectina-3 eran predictores independientes de IC (238). Estos datos fueron confirmados por nuestro grupo en pacientes coronarios estables (233).

- Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): es un marcador relacionado con la activación de los neutrófilos relacionado con neoplasias, daño renal, así como de fibrosis e IC (234,236). Se ha demostrado que hay niveles elevados en pacientes con aneurisma de aorta (239), con insuficiencia renal (240) y con IC (241). Por el momento, se emplea fundamentalmente a nivel investigacional.

6.2 Biomarcadores relacionados con la inflamación y aterosclerosis

- MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1): es un marcador de inflamación y aterosclerosis. Como ya hemos explicado, se trata probablemente de la quimioquina más importante en el proceso aterotrombótico. Se expresa más intensamente en las lesiones

INTRODUCCIÓN

ateroscleróticas que en el vaso sano y su bloqueo limita el infiltrado linfomonocitario en modelo de ratones apo E (65,66). Nosotros hemos demostrado que el tratamiento con estatinas e IECA reduce su expresión en modelo de aterosclerosis de conejo (56,130). En el estudio OPUS-TIMI 16 los niveles plasmáticos de MCP-1 predecían de modo independiente el riesgo de muerte o IAM a 10 meses en pacientes con SCA (128). Nuestro grupo ha demostrado que es un excelente predictor de eventos isquémicos agudos en pacientes coronarios (233).

- TWEAK: Es un marcador de la familia del TNF (TNFSF12), que promueve la respuesta proinflamatoria, la apoptosis a varios niveles y la aterotrombosis, pero en especial en las células renales. Se ha visto que los niveles séricos de TWEAK son menores en pacientes con lesiones vasculares que en pacientes sin dichas lesiones, e incluso se asocian inversamente con el grosor de la carótida, que es otro marcador de aterosclerosis (242).

- High-sensitivity C-reactive Protein (Hs-CRP): relacionada con la inflamación, en un principio se atribuyó un gran valor pronóstico para el desarrollo de eventos cardiovasculares (243–245). Aunque su uso no se ha generalizado en la práctica clínica, es un biomarcador a tener en cuenta en investigación, dada la gran cantidad de información existente.

6.3 Biomarcadores relacionados con el metabolismo mineral

El sistema de metabolismo mineral es clave en la regulación de los niveles de calcio y fósforo. Cuando el filtrado glomerular renal empieza a caer (**figura 9**), riñón pierde capacidad de eliminar fósforo, cuyo acúmulo podría inducir daño cardiovascular (246). Se produce entonces un incremento de los niveles de FGF-23 (Factor de crecimiento de los fibroblastos-23), que es una hormona fosfatúrica para mantener la homeostasis del fósforo. Esto se acompaña de un descenso de los niveles de vitamina D inducido por efecto de FGF-23, y posteriormente de un aumento de la PTH que también tiene capacidad fosfatúrica. Sin embargo, todos estos cambios compensatorios promueven también la existencia de daño cardiovascular (247–253).

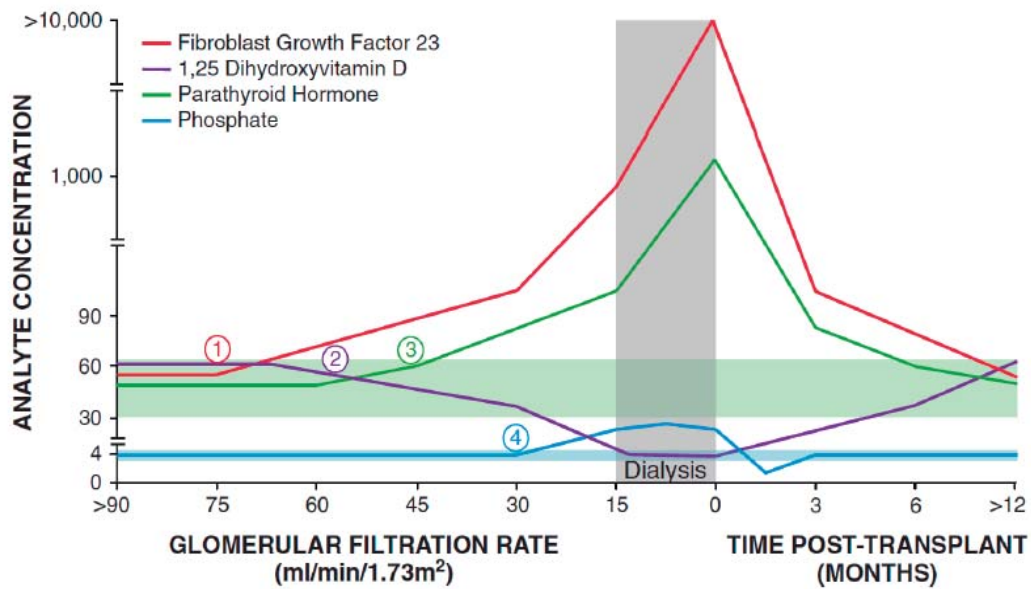


Figura 9: La caída del filtrado glomerular renal produce un incremento de los niveles de FGF-23 con caída de los niveles de vitamina D y ulterior elevación de PTH para mantener los niveles de fósforo (247).

A pesar de que el sistema de metabolismo mineral ha sido objeto de estudio principalmente en el ámbito de la Nefrología (**figura 10**), nosotros hemos demostrado que un alto porcentaje de pacientes coronarios tienen alteraciones de este sistema incluso en ausencia de enfermedad renal (254,255). Igualmente, hemos visto que la coexistencia de niveles bajos de vitamina D y elevados de FGF-23 incrementa fuertemente el riesgo cardiovascular en pacientes coronarios (254). Aunque se han descrito relaciones entre la calcificación coronaria y los niveles bajos de vitamina D y elevados de FGF-23, nada se sabe de su posible relación con la complejidad de la enfermedad coronaria ni con la ectasia coronaria.

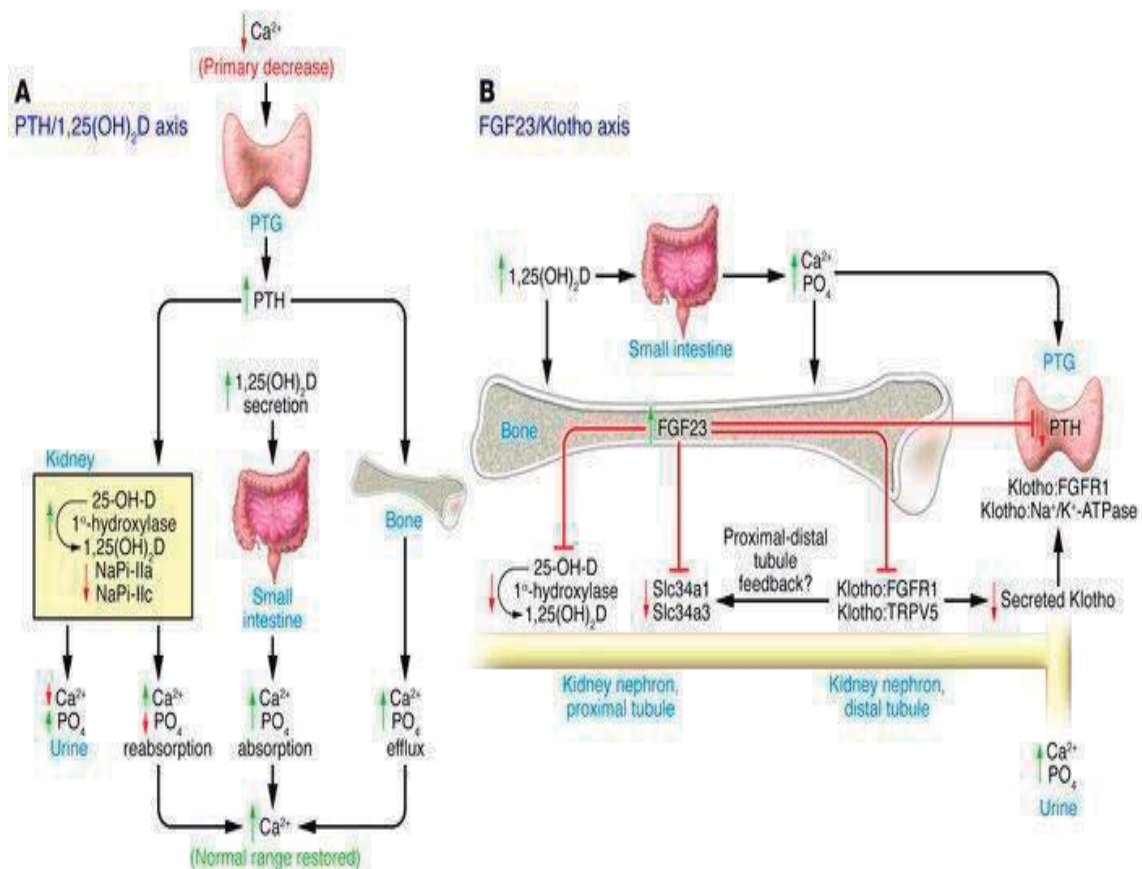


Figura 10: Funcionamiento del sistema de metabolismo mineral. (A) Eje PTH / 1,25 (OH) 2D. La principal función de este eje es regular la homeostasis del calcio. Cuando disminuyen los niveles séricos de calcio se estimula la secreción de PTH que hace que el riñón reduzca la excreción urinaria de calcio, estimula la actividad 1 α -hidroxilasa, y aumentar la excreción fraccional de fosfato (PO₄), y se dirige a los huesos a aumentar la reabsorción de calcio y fosfato. El aumento resultante de la 1,25 (OH) 2D se dirige al tracto gastrointestinal para aumentar la absorción de calcio, que suprime la PTH. (B) El eje FGF23 / Klotho. El FGF23 producido por el hueso se dirige principalmente al riñón, lo que conduce a reducciones del fosfato sérico y de 1,25 (OH) 2D mediante la estimulación de la excreción de fosfato y la reducción de la actividad 1 α -hidroxilasa (143).

7. Recapitulación

7.1. El Score de SYNTAX valora la complejidad de la enfermedad coronaria, habiendo demostrado ser útil para decidir el tipo de revascularización a efectuar en nuestros pacientes. Además, y a pesar de ser únicamente una valoración de técnica de imagen, tiene capacidad de predecir la evolución de los pacientes coronarios. Sin embargo, no se sabe si guarda correlación alguna con biomarcadores inflamatorios de probada utilidad diagnóstica y que han demostrado participar en el proceso aterosclerótico. Por otra parte, dado que la calcificación coronaria forma

INTRODUCCIÓN

parte de este Score, también tiene interés el estudio de las posibles asociaciones entre el score de SYNTAX y otros factores tradicionalmente relacionados con la CC. En este sentido, los niveles bajos de Vitamina D se han asociado a calcificación coronaria. Es más, los niveles de vitamina D, junto con el de otros componentes del sistema de metabolismo mineral, como FGF-23, tienen valor pronóstico en los pacientes coronarios, como ha demostrado nuestro grupo entre otros. Por tanto, también es relevante analizar si el Score de Syntax añade valor pronóstico al obtenido por el estudio del metabolismo mineral y de biomarcadores inflamatorios ya establecidos.

7.2. La CC puede aparecer en etapas tempranas pero aumenta con la edad y aparece principalmente en pacientes varones que presentan factores de riesgo cardiovascular clásicos. La valoración de la CC en pacientes ingresados por un SCA en los que se realiza cateterismo cardiaco se puede hacer por medio de fluoroscopia y tiene un importante valor diagnóstico y pronóstico. A pesar de los grandes avances alcanzados en la cardiología intervencionista, el tratamiento percutáneo de las lesiones calcificadas supone hoy en día un reto para el hemodinamista, debido a que presentan una alta tasa de complicaciones agudas del procedimiento (8%) y de reestenosis. Por tanto, conocer y determinar la presencia de CC y si dicha presencia se correlaciona con biomarcadores del metabolismo mineral y biomarcadores inflamatorios, es relevante en pacientes ingresados por SCA con el objeto de poder determinar el valor pronóstico.

7.3 La Ectasia coronaria es un trastorno que provoca dilatación de las arterias coronarias, que es relativamente frecuente, y que puede favorecer la aparición de eventos tromboembólicos. Sin embargo, no se conoce bien su patogenia, y se ha llegado a relacionar con enfermedades inflamatorias, alteraciones congénitas y con la propia aterosclerosis, con estudios clásicos mostrando alteraciones patológicas similares a esta enfermedad. En esta Tesis pretendemos avanzar un paso más en el estudio de la EC testando si su presencia se asocia a alteraciones en los niveles plasmáticos de biomarcadores inflamatorios relacionados con la aterosclerosis y en los niveles de los componentes del sistema del Metabolismo Mineral.

Hipótesis

En pacientes coronarios estables que han presentado un SCA previo:

1. La complejidad de la enfermedad arterial coronaria, medida a través del Score de Syntax, está relacionada con los niveles plasmáticos de algunos de éstos biomarcadores:

- a) Marcadores inflamatorios y no inflamatorios relacionados con la aterosclerosis (MCP-1, PCR de alta sensibilidad, galectina-3, sTWEAK, NGAL y NT-proBNP).
- b) Componentes del metabolismo mineral: calcidiol, FGF-23, PTH y fósforo.

2. La severidad de la calcificación coronaria estará relacionada con los niveles plasmáticos de marcadores relacionados con la aterosclerosis y el metabolismo mineral descritos en la Hipótesis 1.

3. La presencia de ectasia coronaria se asocia con los niveles plasmáticos de los marcadores de inflamación y de metabolismo mineral descritos en la Hipótesis 1.

4. La combinación de un score de SYNTAX elevado con una importante calcificación coronaria es un predictor independiente de eventos clínicos que podría incluso añadir valor pronóstico a los biomarcadores descritos en la Introducción de esta Tesis.

Objetivos

En pacientes coronarios estables que han presentado un SCA previo estudiaremos:

1. Si existe una relación entre la complejidad de la enfermedad coronaria, medida a través del score de SYNTAX, con los niveles plasmáticos de:
 - a) Marcadores inflamatorios y no inflamatorios relacionados con la aterosclerosis (MCP-1, PCR de alta sensibilidad, galectina-3, sTWEAK, NGAL y NT-proBNP).
 - b) Componentes del metabolismo mineral: calcidiol, FGF-23, PTH y fósforo.
2. Si la severidad de la calcificación coronaria está relacionada con los niveles plasmáticos de los marcadores relacionados con la aterosclerosis y el metabolismo mineral descritos en el Objetivo 1.
3. Si la presencia de ectasia coronaria está también relacionada con los niveles plasmáticos de los marcadores relacionados con la aterosclerosis y el metabolismo mineral descritos en el Objetivo 1.
4. Si la combinación de un score de SYNTAX elevado con una importante calcificación coronaria es un predictor independiente de eventos clínicos que podría incluso añadir valor pronóstico a los biomarcadores descritos en el Objetivo 1.

Material y Métodos

1. Población del estudio BACS-BAMI

Esta Tesis forma parte del estudio BACS-BAMI (Biomarkers in acute coronary syndrome and biomarkers in acute myocardial infarction) que incluyó pacientes ingresados en cuatro hospitales de Madrid (Fundación Jiménez Díaz, Hospital Fundación Alcorcón, Hospital de Fuenlabrada y el Hospital Universitario de Móstoles), aunque en esta Tesis sólo se analizaron los pacientes ingresados en la Fundación Jiménez Díaz.

Criterios de inclusión: Ingreso hospitalario con diagnóstico de síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST) o infarto agudo de miocardio con elevación del ST (IAMCEST) y realización de cateterismo cardiaco durante el ingreso.

- El SCASEST se definió como angina de pecho de reposo que dura más de 20 minutos en las últimas 24 horas, o aparición de angina de esfuerzo en clase funcional III- IV, junto con depresión transitoria del ST o inversión de la onda T en el electrocardiograma validado por un cardiólogo y/o elevación de troponina.
- IAMCEST se definió como síntomas compatibles con angina durante más de 20 minutos junto a elevación del segmento ST en dos derivaciones contiguas en el electrocardiograma sin respuesta a la nitroglicerina y elevación de troponina.

Criterios de exclusión:

- edad mayor de 85 años ,
- presencia de comorbilidad o hábito tóxico que limitaba la supervivencia,
- imposibilidad de realizar revascularización cardiaca,
- la coexistencia de otra cardiopatía significativa,
- la imposibilidad de realizar el seguimiento,
- presencia de inestabilidad clínica más allá del sexto día después del evento inicial,
- la negativa a participar en el estudio,
- muerte antes de la segunda visita,
- la imposibilidad de la investigadores en incluirlos,
- imposibilidad de valorar la coronariografía por no estar disponible.

MATERIAL Y MÉTODOS

Entre julio de 2006 y abril de 2010, 676 pacientes fueron dados de alta de la Fundación Jiménez Díaz con el diagnóstico de SCASEST o IAMCEST.

Finalmente 270 pacientes fueron incluidos en el presente estudio (**figura 11**). El resto de los pacientes no fueron incluidos debido a la siguientes: edad mayor de 85 años (15,7 %, n=64 pacientes), presencia de comorbilidad o hábito tóxico que limitaba la supervivencia (34,4 %, n=140 pacientes), imposibilidad de realizar revascularización cardiaca (13,0 %, n=53 pacientes), coexistencia de otra cardiopatía significativa (5,6 %, n=23 pacientes), imposibilidad de realizar seguimiento (11,5 %, n=47 pacientes), presencia de inestabilidad clínica más allá del sexto día después del evento inicial (9,8 %, n=40 pacientes), negativa a participar en el estudio (0,7 %, n=3 pacientes), muerte antes de la segunda visita (0,2%, n= 1 paciente), imposibilidad de los investigadores para incluirlos (5,1 %, n=21 pacientes) e imposibilidad de valorar la coronariografía por no estar disponible (3,4%, n=14 pacientes).

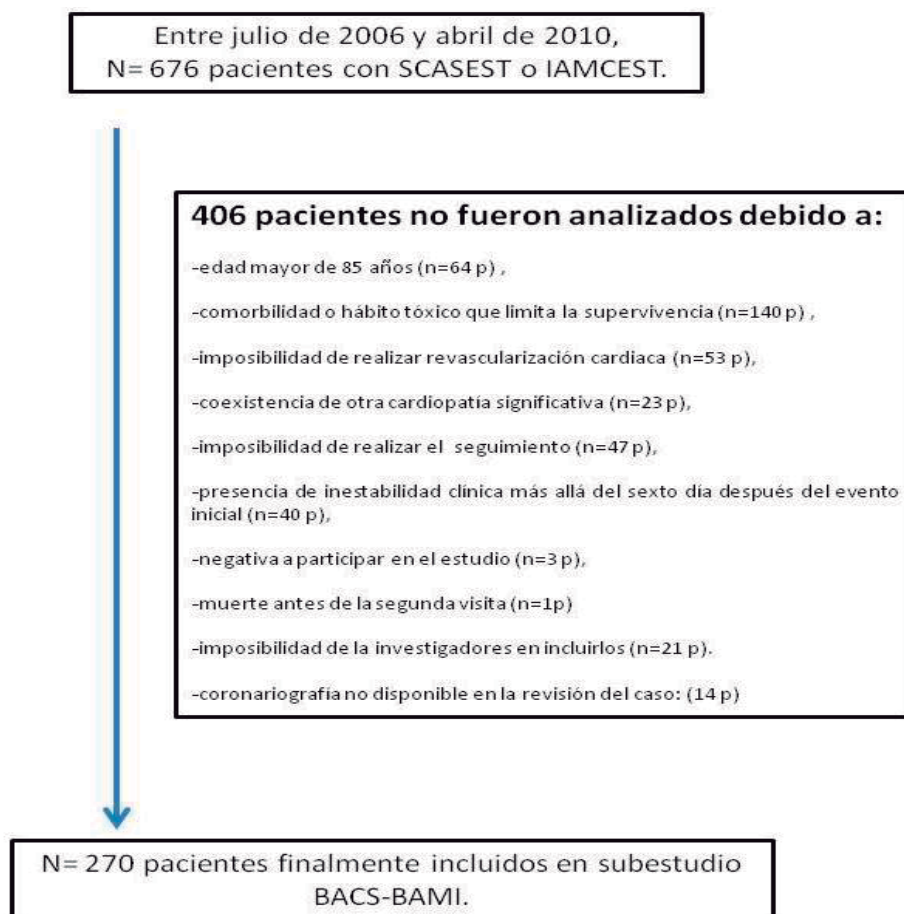


Figura 11: Distribución de los pacientes excluidos del presente estudio.

Los pacientes fueron reclutados durante el ingreso hospitalario y, tras la firma del consentimiento informado, se les extraían 30 cc de sangre.

Entre 6 y 12 meses después del alta hospitalaria, cuando los pacientes ya se encontraban estables, eran citados para una visita ambulatoria donde se completaban cuestionarios con los principales datos demográficos, antecedentes, factores de riesgo coronario, se realizaba anamnesis dirigida a investigar la existencia de eventos cardiovasculares y el control de los FRC. Además se hacía exploración física, ECG, bioquímica, hemograma y lípidos y se realizaba una nueva extracción de plasma para analizar biomarcadores.

2. Diseño del presente estudio

Esta Tesis es un subestudio del BACS-BAMI basado en los datos clínicos y analíticos obtenidos en la visita realizada a los 6-12 meses tras el SCA y en el seguimiento a partir de la misma.

En ella se incluían pacientes del estudio BACS-BAMI ingresados en la Fundación Jiménez Díaz que tenían coronariografía disponible para su análisis así como plasma extraído a 6-12 meses del SCA índice. Se basa por tanto en la determinación de biomarcadores realizada en esta visita y en el seguimiento a partir de la misma. No se hicieron determinaciones en el evento índice al considerar que en este contexto los niveles de biomarcadores podrían estar agudamente alterados.

3. Declaración Ética

El protocolo de investigación se ajusta a las directrices éticas de la Declaración de Helsinki de 1975 y fue aprobado previamente por el comité ético de investigación en humanos de la Fundación Jiménez Díaz. Todos los pacientes firmaron el documento de consentimiento informado previamente a iniciar el estudio.

4. Variables a analizar

1) Estudiaremos como potenciales biomarcadores los niveles plasmáticos de Galectina-3, NGAL, TWEAK, MCP-1, Calcidiol, FGF-23, Fósforo y PTH, además de hsPCR y NT-proBNP. Los métodos de análisis se exponen en el apartado 6.

2) La valoración del calcio coronario, el cálculo del SYNTAX Score (aplicación web calculator version 2.11) y la valoración de EC (clasificación de Markis) se realizó con el acuerdo de 2 cardiólogos

intervencionistas experimentados.

3) Además estudiaremos las siguientes variables clínicas y analíticas: edad, sexo, colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos, glucosa y creatinina en sangre, filtrado glomerular, hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes, índice de masa corporal, existencia de arteriopatía periférica, ictus previos, fibrilación auricular previa y tratamiento médico. Se consideró que los pacientes presentaban hipertensión si tenían antecedentes de presión sistólica y / o diastólica igual o superior a 140 y 90 mm Hg, respectivamente, o si estaban tomando fármacos hipotensores para este trastorno. Los pacientes con consumo de tabaco actual o pasado fueron considerados fumadores. Los pacientes que recibían terapia hipolipemiente para este diagnóstico y aquellos con niveles de lípidos en ayunas [colesterol LDL > 160 mg / dl y / o niveles de triglicéridos > 200 mg / dl] se consideraron diagnosticados con dislipemia. Finalmente, se consideró que los pacientes eran diabéticos si estaban recibiendo tratamiento para la enfermedad o si tenían niveles de glucosa en ayunas > 126 mg / dl.

4) Además, se examinaron estos datos obtenidos durante el evento coronario agudo previo: número de coronarias afectadas, fracción de eyección <40%, y revascularización completa vs incompleta.

5. Definición de eventos

Después de la visita ambulatoria, se siguió a los pacientes registrando la incidencia del resultado compuesto de la combinación de eventos isquémicos agudos (SCASEST, IAMCEST, accidente cerebrovascular y ataque isquémico transitorio). El SCASEST y IAMCEST fueron definidos como se explica más arriba. El accidente cerebrovascular se definió como la rápida aparición de un déficit neurológico atribuible a una causa vascular focal de más de 24 horas o la aparición de nuevas lesiones isquémicas cerebrales en los estudios de imagen. Un accidente isquémico transitorio se definió como un accidente cerebrovascular con signos y síntomas y resolución antes de 24 horas con ausencia de lesiones cerebrales isquémicas agudas en las técnicas de imagen.

Aunque se registraron todos los eventos, los pacientes fueron excluidos del análisis de regresión de Cox después de desarrollar el primer evento. Por lo tanto, aunque se describe el número total de eventos, aquellos pacientes que tenían más de un evento fueron contabilizados una sola vez para este análisis.

6. Estudios analíticos de biomarcadores

Las muestras se introducían en tubos con EDTA, se centrifugaban a 2.500 rpm (10 m) y el plasma se almacenaba a -80°C en alícuotas. Las determinaciones analíticas de plasma se realizaron en el laboratorio de Nefrología del Hospital Gómez-Ulla y en el Laboratorio de Bioquímica de la Fundación Jiménez Díaz. Los investigadores que realizaron los estudios de laboratorio no tenían conocimiento de los datos clínicos.

Las concentraciones plasmáticas de MCP-1, galectina-3, sTWEAK y NGAL se determinaron por duplicado utilizando kits de ensayo de inmunoabsorción enzimática comercialmente disponibles (BMS279 / 2, BenderMedSystems, Burlingame, California, DCP00, R & D Systems, Minneapolis, Minnesota, BMS2006INST, Bender MedSystems, Burlingame, California, y Kit 036, BioPorto, Gentofte, Dinamarca, respectivamente) siguiendo las instrucciones del fabricante. Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron de 4,6% y 5,9% para MCP-1, 6,2% y 8,3% para galectina-3, 6,1% y 8,1% para sTWEAK y 5,3% y 7,9% para NGAL, respectivamente. La proteína C reactiva de alta sensibilidad se evaluó mediante inmunturbidimetría (ADVIA 2400 Chemistry System, Siemens, Munich, Alemania) y NT-proBNP por inmunoensayo (VITROS, Ortho Clinical Diagnostics Raritan, New Jersey). Los niveles de lípidos, glucosa y creatinina se determinaron por métodos estándar (ADVIA 2400 Chemistry System, Siemens).

Los niveles plasmáticos de calcidiol se cuantificaron por inmunoensayo de quimioluminiscencia (CLIA) en el analizador ENLACE XL (LIAISON 25OH-Vitamin D total Assay DiaSorin, Saluggia, Italy), los de FGF-23 se midieron mediante un ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas que reconoce epítomos dentro de la porción carboxilo-terminal del FGF-23 (Human FGF-23, C-Term, Immutopics Inc, San Clemente, CA), los niveles plasmáticos de parathormona intacta fueron analizados por un método de segunda generación de quimioluminiscencia automatizado (Elecsys 2010 platform, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), se determinaron los niveles de fosfato mediante un método enzimático (Integra 400 analyzer, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), y los niveles de proteína C reactiva de alta sensibilidad se evaluaron mediante un análisis de inmunturbidimetría látex mejorada (ADVIA 2400 Chemistry, Siemens, Alemania). Los lípidos, las determinaciones de glucosa, de calcio, de albúmina y de creatinina fueron realizadas por métodos estándar (ADVIA 2400, Siemens, Alemania).

7. Valoración del resultado de cateterismo cardíaco

Todos los pacientes fueron sometidos a cateterismo cardíaco, y revascularización si procedía, al ingreso en el evento agudo. El doctorando y otro cardiólogo intervencionista experimentado, revisaron juntos todas las imágenes angiográficas sin conocer el resto de datos clínicos o analíticos.

7.1 Cálculo del Syntax Score y valoración del calcio coronario:

SS se calculó utilizando la calculadora web SS 2.11 y CC se clasificó de 0 a 3 utilizando una escala donde (189,190):

- Grado 0: Ausencia de calcio coronario,
- Grado 1: presencia de calcificación muy sutil (descubierta tras cuidadoso examen),
- Grado 2: calcificación evidente con imagen en movimiento (no en parado),
- Grado 3: calcificaciones evidentes vistas con la imagen del “loop” cardíaco parado.

Para simplificar el análisis de la CC, recodificamos ésta en una variable binaria que definimos como calcificación coronaria binaria, con dos posible valores: calcificación coronaria binaria baja (CC grado 0 o 1) y calcificación coronaria binaria alta (CC grado 2 o 3).

Por último, para evaluar el valor pronóstico de CC y SS se diseñó un score combinado de estas dos variables, de tal manera que los pacientes fueron divididos en tres grupos:

- Grupo 0 (SS por debajo de la mediana de la cohorte global y calcificación coronaria binaria 0-1),
- Grupo 1 (SS por encima o igual a la mediana o calcificación coronaria binaria 2-3) y
- Grupo 2 (SS por encima o igual a la mediana y calcificación coronaria binaria 2-3).

7.2 Valoración de la Ectasia Coronaria:

EC se define como una dilatación de un segmento arterial con un diámetro al menos 1,5 veces el de la arteria coronaria normal adyacente (200) y el flujo lento y turbulento también se tuvieron en cuenta.

La EC se clasificó de acuerdo a la clasificación de Markis (201):

- Tipo I: Ectasia difusa de dos o tres vasos,
- Tipo II: enfermedad difusa en un vaso y enfermedad localizada en otro vaso,
- Tipo III: ectasia difusa de un solo vaso,

- Tipo IV: ectasia localizada o segmentaria.

La cohorte global se dividió en dos grupos, dependiendo del hallazgo de EC o no en la coronariografía.

8. Análisis estadístico

8.1 Descripción de variables

Los datos cuantitativos que siguen una distribución normal se presentan como media \pm SD y se comparan utilizando la prueba t de Student o análisis de la variancia. Los que no se distribuyen normalmente se muestran como mediana (rango intercuartílico) y se comparan con la prueba U de Mann-Whitney. El análisis de la normalidad de las variables continuas se realizó con la prueba de Shapiro-Wilk. Las variables cualitativas se muestran como porcentajes y se comparan usando el test de chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher cuando es apropiado.

8.2 Análisis de factores independientes asociados con SS, CC y EC

Para encontrar factores asociados independientemente con las tres variables de interés en el estudio (SS, CC y EC) utilizamos modelos de regresión multivariante. En el caso del SS, al tratarse de una variable cuantitativa, se tomó como variable dependiente en un modelo de regresión lineal. Para la calcificación coronaria, se tomó la variable binaria como dependiente en un modelo de regresión logística binaria. Finalmente, para evaluar los factores independientemente asociados con la EC se utilizó esta variable binaria como dependiente en un modelo de regresión logística binaria.

Para la construcción de los tres modelos de regresión incluimos inicialmente todas las variables clínicas y analíticas relevantes, comenzando por un análisis de regresión univariante (lineal para el SS y logística binaria para CC y EC). De este primer análisis se salvaron aquellas variables independientemente asociadas con un valor de p inferior a 0,2 y fueron incluidas en un modelo de regresión multivariante con el método de retroceso y se mantuvieron únicamente aquellas variables con un nivel de significación $p < 0,05$. El efecto de cada variable independientemente asociada se presenta, en el caso de las variables binarias (CC y EC), como el odds ratio (OR) y su intervalo de confianza del 95%, y el nivel de significación "p", calculado por el método de razón de verosimilitudes. En el caso del SS el efecto se presenta como el coeficiente de regresión, con su intervalo de confianza al 95% y su nivel de significación "p".

MATERIAL Y MÉTODOS

En el caso de la EC, con el fin de evitar un posible sesgo debido a la gran diferencia en los tamaños de muestra entre los grupos, se repitió el análisis anterior comparando los 23 pacientes con EC con 46 pacientes sin EC emparejados por edad (± 2 años), antecedentes de dislipemia (LDL > 160 mg / dl o triglicéridos > 200 mg / dl) [22] y el sexo (los dos últimos fueron factores independientemente asociados a la EC en el análisis global), con un modelo de regresión logística condicional.

8.3 Valor predictivo para eventos isquémicos de un score combinado de calcificación coronaria binaria y SS

Se analizó el objetivo de evento isquémico durante el seguimiento (IAMCEST, SCASEST o ictus isquémico) con los que obtuvimos las curvas de supervivencia libre del evento para los tres grupos de score combinado (descritos previamente) y se compararon con la prueba de log rank. De forma análoga al apartado anterior, construimos un modelo de riesgos proporcionales de Cox multivariante, incluyendo inicialmente todas aquellas variable relevantes con un valor “p” < 0,2 en el análisis univariante, y con las variables seleccionadas se construyó un modelo multivariante.

Finalmente, mostraremos únicamente aquellas variables con valor de “p” < 0,05 en este modelo, con el hazard ratio (HR) estimado, su intervalo de confianza del 95%, y el nivel de significación "p". Los análisis se realizaron con SPSS 19.0 (SPSS Inc., Nueva York).

Resultados

Se incluyeron 270 pacientes en el presente estudio. En resumen, la mediana de edad fue de 65,0 (54,0-76,0) años, 20,7% diabéticos, 70% hipertensos y 46,7% / 53,3% de IAMCEST / SCASEST al ingreso índice. Las características basales, variables clínicas y niveles de biomarcadores plasmáticos están disponibles en la **Tabla 1**.

1. Syntax Score (SS) y Calcificación coronaria (CC)

1.1 Biomarcadores asociados con una puntuación alta de SS:

La mediana de SS fue 14 (7-23). Para fines descriptivos, dividimos la población total en dos grupos: $SS < 14$ (131 pacientes) y $SS \geq 14$ (139 pacientes) (**Tabla 2**).

La **Tabla 3** muestra los resultados del análisis univariado en el que la edad, el sexo, hipertensión, diabetes mellitus, filtrado glomerular, HDL, MCP-1, NGAL y NT-proBNP, fueron factores independientemente asociados con el SS.

En el análisis de regresión multivariante se incluyeron además todas las variables con $p < 0,2$ en el análisis univariado (**Tabla 4**). En éste análisis MCP-1 fue un factor independientemente asociado con el SS (CR [Coeficiente de Regresión] = 1,73 para cada aumento de 50 pg / mL, IC 95% [0,08-3,39]; $p=0,040$), al igual que NT-proBNP (CR = 0,17 para cada aumento de 100 pg / mL, IC 95% [0,05-0,28]; $p=0,004$), sexo masculino (CR=4,15; IC 95% [1,47-6,83]; $p=0,003$), la edad (CR=0,13 para cada aumento de 5 años, IC 95% [0,02-0,24]; $p=0,020$), hipertensión (CR=3,64; IC 95% [0,77-6,50], dislipemia (CR=2,78; IC 95% [0,28-5,29]; $p=0,030$) y tratamiento con estatinas (CR=6,12; IC 95% [1,28-10,96]; $p=0,013$).

RESULTADOS

Variables	Población Total (N=270)
Edad (años)	65,0 (54,0-76,0)
Sexo masculino	180 (66,7%)
IMC (kg/m ²)	27,9 (25,5-30,9)
Diabetes mellitus	56 (20,7%)
Fumador o exfumador	186 (68,9%)
Hipertensión	189 (70%)
Dislipemia	135 (50%)
Enfermedad arterial periférica	4 (1,5%)
Eventos cerebrovasculares previos	15 (5,6%)
Fibrilación auricular	17 (6,3%)
FEVI (%)	60 (50-67)
AAS	246 (91,1%)
Clopidogrel	202 (74,8%)
Acenocumarol	16 (5,9%)
Estatinas	251 (93%)
IECAs	187 (69,3%)
ARA-II	57 (21,1%)
β-Bloqueantes	191 (70,7%)
IAMCEST*	126 (46,7%)
SYNTAX score*	14,0 (7,0-23,0)
CC (0-1) %/ CC (2-3) %	81,1/18,9
Revascularización completa*	189 (70%)
LDL (mg/dl)	75,5 (61,0-94,0)
HDL (mg/dl)	44,0 (36,0-51,0)
Triglicéridos (mg/dl)	102,0 (74,7-139,2)
FG (ml/min/1.73 m ²)	75,2 (60,1-87,4)
hsCRP (mg/L)	1,7 (0,7-3,7)
MCP-1 (pg/ml)	142,4 (112,2-179,2)
Galectina-3 (ng/ml)	8,6 (7,2-10,0)
NT-proBNP (pg/ml)	209,5 (99,5-521,0)
NGAL (ng/ml)	165,2 (127,3-219,2)
sTWEAK (pg/ml)	198,0 (159,4-249,2)
PTH (pg/ml)	65,1 (49,5-84,2)
Fósforo (mg/dl)	3,3 (2,9-3,6)
FA (UI/l)	75,0 (61,5-92,5)
FGF-23 (RU/ml)	68,1 (54,4-88,8)
Calcidiol (ng/ml)	18,4 (12,5-24,9)

Tabla 1. Características basales, variables clínicas y niveles de biomarcadores plasmáticos. **Abreviaturas:** **AAS:** Ácido acetil salicílico, **ARA-II:** antagonistas del receptor de la angiotensina II, **CC:** Calcificación coronaria binaria, **FA:** Fosfatasa alcalina, **FEVI:** Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, **FG:** Filtrado Glomerular estimado por CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), **FGF-23:** Fibroblast growth factor-23, **HDL:** High-density lipoprotein, **hs-CRP:** Proteína C reactiva de alta sensibilidad, **IAMCEST:** Infarto agudo de miocardio con elevación del ST, **IECAs:** Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, **IMC:** Índice de masa corporal, **LDL:** Low-density lipoprotein, **MCP-1:** Monocyte chemoattractant protein-1, **NGAL:** Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, **NT-proBNP:** Prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral, **PTH:** Parathormona, **sTWEAK:** Soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis. * Datos relacionados con el síndrome coronario agudo previo.

RESULTADOS

Variables	Población Total (N=270)	SS (<14) 131 pacientes	SS (≥14) 139 pacientes	p valor	CCB (0-1) 219 pacientes	CCB (2-3) 51 pacientes	p valor
Edad (años)	65,0 (54,0-76,0)	63,0 (51,0-73,0)	71,0 (58,0-78,0)	<0,001	63,0 (52,0-75,0)	76 (62,0-81,0)	<0,001
Varón	180 (66,7%)	79 (60,3%)	101 (72,7%)	0,031	150 (68,5%)	30 (58,8%)	0,193
Diabetes mellitus	56 (20,7%)	22 (16,8%)	34 (24,5%)	0,119	40 (18,3%)	16 (31,4%)	0,045
Fumador o exfumador	186 (68,9%)	91 (69,5%)	95 (68,3%)	0,842	155 (70,8%)	31 (60,8%)	0,172
Hipertensión	189 (70%)	80 (61,1%)	109 (78,4%)	0,002	148 (67,6%)	41 (80,4%)	0,063
Dislipemia	135 (50%)	61 (46,6%)	74 (53,2%)	0,273	111 (50,7%)	24 (47,1%)	0,641
Eventos cerebrovasculares	15 (5,6%)	4 (3,1%)	11 (7,9%)	0,075	10 (4,6%)	5 (9,8%)	0,170
FEVI (%)	60 (50-67)	60 (52-69)	59 (45-65,5)	0,013	60 (50-68)	60 (45-66)	0,557
AAS	246 (91,1%)	123 (93,9%)	123 (88,5%)	0,115	202 (92,2%)	44 (86,3%)	0,179
Clopidogrel	202 (74,8%)	95 (72,5%)	107 (77,0%)	0,399	163 (74,4%)	39 (76,5%)	0,761
Acenocumarol	16 (5,9%)	6 (4,6%)	10 (7,2%)	0,360	13 (5,9%)	3 (5,9%)	1,000
Estatinas	251 (93%)	120 (91,6%)	131 (94,2%)	0,396	202 (92,2%)	49 (96,1%)	0,543
IECAs	187 (69,3%)	93 (71,0%)	94 (67,6%)	0,549	157 (71,7%)	30 (58,8%)	0,079
ARA-II	57 (21,1%)	23 (17,6%)	34 (24,5%)	0,164	46 (21,0%)	11 (21,6%)	0,929
β-Bloqueantes	191 (70,7%)	90 (68,7%)	101 (72,7%)	0,475	154 (70,3%)	37 (72,5%)	0,751
IAMCEST*	126 (46,7%)	59 (45,0%)	67 (48,2%)	0,603	111 (50,7%)	15 (29,4%)	0,005
SYNTAX score*	14,0 (7,0-23,0)	6,5 (3,0-10,0)	23,0 (17,5-28,0)	<0,001	12,0 (6,0-21,5)	22,0 (16,0-33,0)	<0,001
CC (0-1) %/ CC (2-3) %	81,1/18,9	93,1/6,9	69,8/30,2	<0,001	-----	-----	-----
Revascularización completa*	189 (70%)	107 (81,7%)	82 (59,0%)	<0,001	160 (73,1%)	29 (56,9%)	0,027
LDL (mg/dl)	75,5 (61,0-94,0)	77,0 (64,0-95,0)	74,0 (59,0-93,0)	0,338	76,0 (61,0-93,0)	74,0 (61,0-101,0)	0,862
HDL (mg/dl)	44,0 (36,0-51,0)	45,0 (36,0-56,0)	43,0 (37,0-47,0)	0,077	44,0 (36,0-51,0)	44,0 (38,0-50,0)	0,575
FG (ml/min/1,73 m ²)	75,2 (60,1-87,4)	80,3 (65,3-91,7)	70,0 (56,0-83,1)	<0,001	76,7 (62,3-89,9)	66,4 (51,1-82,0)	0,010
hsCRP (mg/L)	1,7 (0,7-3,7)	1,6 (0,6-3,4)	1,8 (0,8-4,1)	0,271	1,8 (0,7-3,8)	1,4 (0,7-3,6)	0,601
MCP-1 (pg/ml)	142,4 (112,2-179,2)	130,5 (109,0-165,6)	153,7 (119,8-188,1)	0,001	137,0 (110,1-176,5)	165,6 (128,1-197,0)	0,005
Galectin-3 (ng/ml)	8,6 (7,2-10,0)	8,3 (7,2-9,7)	8,7 (7,2-10,6)	0,058	8,4 (7,0-9,8)	9,0 (7,5-10,5)	0,078
NT-proBNP (pg/ml)	209,5 (99,5-521,0)	151,0 (85,4-289,0)	343,0 (125,0-848,0)	<0,001	167,0 (88,7-450,0)	387 (176,0-860,0)	0,001
NGAL (ng/ml)	165,2 (127,3-219,2)	153,9 (119,5-202,6)	178,4 (131,0-238,8)	0,002	156,5 (121,7-213,8)	195,9 (161,5-247,6)	0,002
sTWEAK (pg/ml)	198,0 (159,4-249,2)	200,3 (160,9-267,2)	196,7 (156,2-244,7)	0,245	201,5 (157,3-264,8)	193,7 (167,8-228,8)	0,283
PTH (pg/ml)	65,1 (49,5-84,2)	60,8 (47,4-81,1)	68,7 (51,1-90,9)	0,039	63,3 (48,9-82,5)	71,7 (51,3-96,0)	0,037
Fósforo(mg/dl)	3,3 (2,9-3,6)	3,3 (3,0-3,7)	3,2 (2,8-3,6)	0,133	3,2 (2,9-3,6)	3,3 (3,0-3,7)	0,317
FGF-23 (RU/ml)	68,1 (54,4-88,8)	67,0 (54,7-86,8)	69,3 (54,4-92,9)	0,650	67,0 (52,3-87,2)	72,0 (13,0-25,8)	0,124
Calcitriol (ng/ml)	18,4 (12,5-24,9)	18,8 (13,0-25,8)	16,5 (11,7-24,0)	0,134	18,8 (13,0-25,8)	14,6 (10,2-20,9)	0,007

Tabla 2. Características basales, variables clínicas y niveles de biomarcadores plasmáticos según el grado de Syntax Score y Calcificación Coronaria: AAS: Ácido acetil salicílico, **ARA-II:** antagonistas del receptor de la angiotensina II, **CC:** Calcificación coronaria, **CCB:** calcificación coronaria binaria **FA:** Fosfatasa alcalina, **FEVI:** Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, **FG:** Filtrado Glomerular estimado por CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), **FGF-23:** Fibroblast growth factor-23, **HDL:** High-density lipoprotein, **hs-CRP:** Proteína C reactiva de alta sensibilidad, **IAMCEST:** Infarto agudo de miocardio con elevación del ST, **IECAs:** Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, **IMC:** Índice de masa corporal, **LDL:** Low-density lipoprotein, **MCP-1:** Monocyte chemoattractant protein-1, **NGAL:** Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, **NT-proBNP:** Prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral, **PTH:** Parathormona, **SS:** Syntax Score, **sTWEAK:** Soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis. * Datos relacionados con el síndrome coronario agudo previo.

RESULTADOS

Variables	p Valor	Variables	p Valor
Edad	<0,001	FA	0,664
Sexo	0,026	LDL	0,948
Hipertensión	<0,001	HDL	0,004
Diabetes Mellitus	0,025	IAMCEST	0,969
Dislipemia	0,104	Triglicéridos	0,064
Fumador	0,354	Calcidiol	0,254
AAS	0,085	Fósforo	0,854
Clopidogrel	0,962	FGF-23	0,987
Acenocumarol	0,876	PTH	0,090
Estatinas	0,069	hs-CRP	0,104
IECA	0,700	Galectin-3	0,071
ARA-II	0,715	MCP-1	0,001
β-Bloqueantes	0,125	NGAL	0,002
IMC	0,500	sTWEAK	0,052
FG	<0,001	NT-proBNP	<0,001

Tabla 3. Análisis de regresión lineal univariante para la predicción de Syntax Score: **Abreviaturas:** **AAS:** Ácido acetil salicílico, **ARA-II:** antagonistas del receptor de la angiotensina II, **CCB:** Calcificación coronaria binaria, **FA:** Fosfatasa alcalina, **FG:** Filtrado Glomerular estimado por CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), **FGF-23:** Fibroblast growth factor-23, **HDL:** High-density lipoprotein, **Hs-CRP:** Proteína C reactiva de alta sensibilidad, **IAMCEST:** Infarto agudo de miocardio con elevación del ST, **IECAs:** Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, **IMC:** Índice de masa corporal, **LDL:** Low-density lipoprotein, **MCP-1:** Monocyte chemoattractant protein-1, **NGAL:** Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, **NT-proBNP:** Prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral, **PTH:** Parathormone, **SS:** Syntax Score, **sTWEAK:** Soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis.

1.2 Factores independientemente asociados con la CC:

Cincuenta y un pacientes (18,9%) tenían un grado alto calcificación coronaria binaria (2-3). La **Tabla 4** muestra los resultados del análisis de regresión logística univariable para la predicción de CC. En este análisis fueron significativos la edad, diabetes mellitus, el filtrado glomerular, IAMCEST, calcidiol, PTH, MCP-1, NGAL y NT-proBNP. En el análisis de regresión multivariante se incluyeron además todas las variables con $p < 0,2$ en el análisis univariado.

En el análisis de regresión multivariante (**Tabla 5**), el calcidiol fue el único biomarcador que demostró ser un factor independientemente asociado con la calcificación coronaria binaria (OR [Odds Ratio] = 0.57 por cada incremento de 10 ng / mL, IC 95% [0,36-0,90]; $p=0,013$). Otros factores independientemente asociados fueron la existencia de IAMCEST en el evento agudo (OR=0,38; IC 95%[0,19-0,78]; $p=0,006$), diabetes

RESULTADOS

(OR=2,35; IC 95% [1,11-4,98]; p=0,028) y edad (OR=1,37 para cada incremento de 5 años, IC 95% [1,18-1,59]; p<0,001).

Variables	p Valor	Variables	p Valor
Edad	<0,001	FA	0,868
Sexo	0,193	LDL	0,532
Hipertensión	0,063	HDL	0,548
Diabetes Mellitus	0,045	IAMCEST	0,005
Dislipemia	0,641	Triglicéridos	0,939
Fumador	0,172	Calcidiol	0,006
AAS	0,200	Fósforo	0,351
Clopidogrel	0,761	FGF-23	0,432
Acenocumarol	0,988	PTH	0,042
Estatinas	0,303	hs-CRP	0,947
IECAs	0,079	Galectin-3	0,320
ARA-II	0,929	MCP-1	0,029
β-Bloqueantes	0,751	NGAL	0,005
IMC	0,579	sTWEAK	0,263
FG	0,007	NT-proBNP	0,032

Tabla 4. Análisis de regresión logística univariante para la predicción de la Calcificación Coronaria Binaria: **Abreviaturas:** **AAS:** Ácido acetil salicílico, **ARA-II:** antagonistas del receptor de la angiotensina II, **FA:** Fosfatasa alcalina, **FG:** Filtrado Glomerular estimado por CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), **FGF-23:** Fibroblast growth factor-23, **HDL:** High-density lipoprotein, **hs-CRP:** Proteína C reactiva de alta sensibilidad, **IAMCEST:** Infarto agudo de miocardio con elevación del ST, **IECAs:** Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, **IMC:** Índice de masa corporal, **LDL:** Low-density lipoprotein, **MCP-1:** Monocyte chemoattractant protein-1, **NGAL:** Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, **NT-proBNP:** Prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral, **PTH:** Parathormone, **SS:** Syntax Score, **sTWEAK:** Soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis.

RESULTADOS

SS como variable dependiente	Coefficiente de Regresión (CR)	95% IC		p Valor
		Inferior	Superior	
Edad (años)*	0,13	0,02	0,24	0,020
Varón	4,15	1,47	6,83	0,003
Hipertensión	3,64	0,77	6,50	0,013
Dislipemia	2,78	0,28	5,29	0,030
MCP-I**	1,73	0,08	3,39	0,040
NT-ProBNP***	0,17	0,05	0,28	0,004
Estatinas	6,12	1,28	10,96	0,013
CCB como variable dependiente	Odds Ratio (OR)	95% IC		p Valor
		Inferior	Superior	
Edad (años)*	1,37	1,18	1,59	<0,001
Diabetes Mellitus	2,35	1,11	4,98	0,028
IAMCEST	0,38	0,19	0,78	0,006
Calcidiol****	0,57	0,36	0,90	0,013

Tabla 5. Análisis de Regresión Multivariante, mostrando las variables que están asociadas de forma independiente con Syntax Score y la Calcificación Coronaria.
Abreviaturas: SS: Syntax Score, CC: Calcificación Coronaria, CCB: Calcificación Coronaria Binaria, IC: Intervalo de Confianza, MCP-I: Monocyte chemoattractant protein-1, NT-proBNP: Prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral, IAMCEST: Infarto Agudo de miocardio con elevación del ST. * Edad: CR o OR por cada incremento de 5 años. ** MCP-I: CR por cada incremento de 50 pg/mL. *** NT-proBNP: CR por cada incremento de 100 pg/mL. **** Calcidiol: OR por cada incremento de 10 ng/mL.

RESULTADOS

1.3 Valor pronóstico de una puntuación combinada SS y CC:

A continuación, los pacientes se dividieron en tres grupos de acuerdo con una puntuación combinada incluyendo SS y calcificación coronaria binaria, como se explicó anteriormente. La distribución de las variables clínicas a través de los diferentes subgrupos se muestra en la **Tabla 6**. En dicha tabla podemos apreciar, entre otras cosas, que los pacientes con una alta combinación de SS y calcificación coronaria binaria eran mayores, sufrían más frecuentemente diabetes mellitus, tenían un FG más bajo y era menos frecuente que se hubieran podido revascularizar completamente en el evento índice. Con objeto de determinar la correlación entre estas dos variables, realizamos un test de Spearman (con SS dividido en cuartiles y grados de CC de 0 a 3) que arrojó un resultado de $r=0,49$ ($p<0,001$), que interpretamos como una correlación débil.

Durante una mediana de seguimiento de 1,79 (0,94-2,86) años, un total de 27 pacientes alcanzaron el objetivo de eventos isquémicos agudos (SCA de cualquier tipo o ictus isquémico), distribuidos de éste modo:

- Grupo 0 (122 pacientes): 8 eventos (6,6%),
- Grupo 1 (106 pacientes): 9 eventos (8,5%) y
- Grupo 2 (42 pacientes): 10 eventos: (23,8%).

Las curvas de Kaplan-Meier muestran que los pacientes del grupo 2 tuvieron una menor supervivencia libre de eventos ($p = 0,001$) (**Figura 12**) que los otros dos grupos. La **Tabla 7** muestra los resultados del análisis de regresión de Cox univariante, en la que se muestra que la edad, hipertensión, SS, CC, el uso de ARA II y betabloqueantes, MCP-1 y Galectina-3 eran predictores de eventos isquémicos agudos. Destacamos la fuerte significación estadística para predecir eventos isquémicos agudos del combinado de SS y calcificación coronaria binaria.

En el análisis multivariante, se encontró que los únicos predictores independientes fueron la variable combinada de SS y CC (HR [Hazard Ratio] (grupo 2 vs grupo 0)=4,83; IC 95% [1,90-12,27]; $p=0,001$; HR (Grupo 1 vs grupo 0)=1,35; IC 95% [0,51-3,62]; $p=0,549$, HR (grupo 2 frente al grupo 1)=3,57; IC 95% [1,40-9,08]; $p=0,008$) y el índice de masa corporal (HR=1,08; IC 95% [1,01-1,15] para cada aumento de 1 kg / m²; $p=0,041$). Ninguno de los biomarcadores estudiados en nuestro trabajo resultaron ser factores independientemente asociados con los resultados obtenidos.

RESULTADOS

Variables	Población total (N=270)	Grupo 0 (SS<14 y CCB 0-1) (N=122)	Grupo 1 (SS ≥14 o CCB 2-3) (N=106)	Grupo 2 (SS ≥14 y CCB 2-3) (N=42)	p valor
Edad (años)	65,0 (54,0-76,0)	62 (51-73)	66,5 (55-77)	76,5 (65-81)	0,001
Varón	66,7%	60,7%	76,4%	59,5%	0,441
Índice de masa corporal (kg/m ²)	27,9 (25,5-30,9)	28,5 (25,8-31,7)	27,7 (25,1-30,2)	27,7 (24,6-30,1)	0,352
Diabetes mellitus	20,7%	15,6%	22,6%	31%	0,028
Fumador o exfumador	68,9%	70,5%	69,8%	61,9%	0,375
Hipertensión	70%	59%	79,1%	78,6%	0,002
FEV1 (%)	60 (50-67)	60 (52-70)	57 (46-64)	60 (45-67)	0,017
AAS	91,1%	95,9%	85,8%	90,5%	0,025
Clopidogrel	74,8%	71,3%	79,2%	73,8%	0,383
Acenocumarol	5,9%	7,9%	6,6%	7,1%	0,811
Estatinas	93%	91,8%	92,5%	97,6%	0,351
β-Bloqueantes	70,7%	68,9%	71,7%	73,8%	0,802
IAMCEST	46,7%	45,1%	56,6%	26,2%	0,030
Revascularización completa	70%	81,1%	65,1%	50%	0,001
FG (ml/min/1.73 m ²)	75,2 (60,1-87,4)	80,5 (66,6-91,8)	71,9 (57,4-85,2)	66,3 (52,2-80,5)	0,001

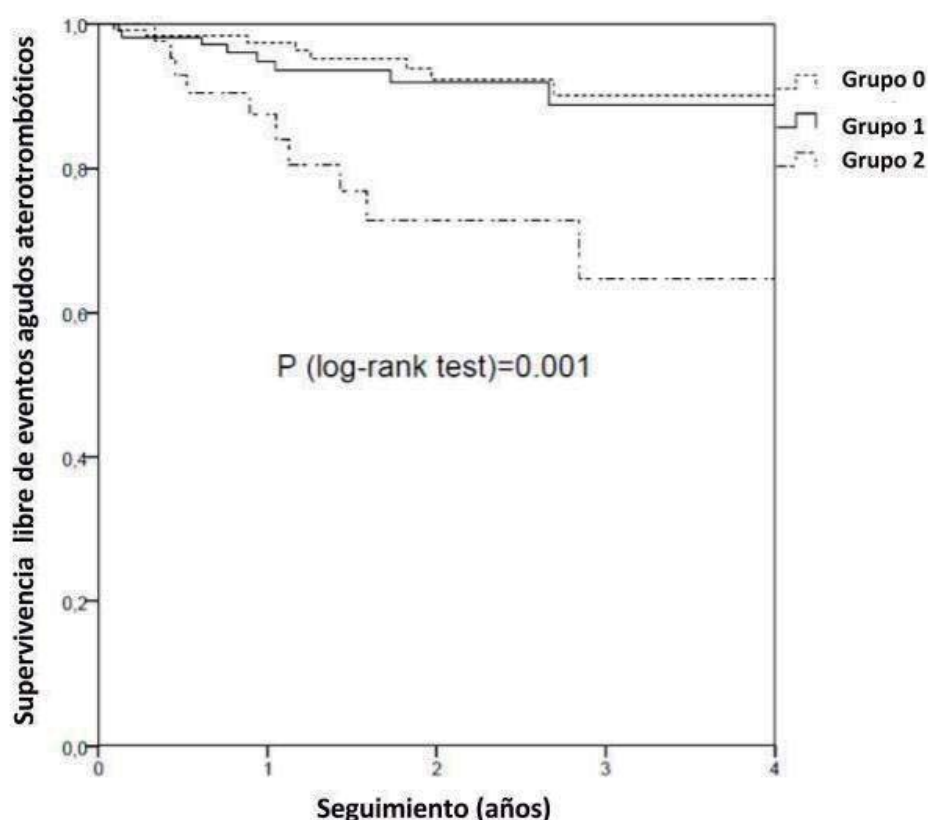
Tabla 6. Distribución de las variables clínicas a través de los diferentes subgrupos de acuerdo con la combinación de puntuación de Syntax Score y el Score de Calcio. **Abreviaturas:** AAS: ácido acetil salicílico, CCB: Calcificación coronaria binaria, FEV1: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, FG: Filtrado Glomerular estimado por CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), IAMCEST: Infarto Agudo de miocardio con elevación del ST, SS: Syntax Score.

RESULTADOS

Variables	p Valor	Variables	p Valor
Edad	0,041	Fibrilación auricular	0,818
Sexo	0,097	AAS	0,915
Hipertensión	0,017	Clopidogrel	0,520
Diabetes Mellitus	0,362	Estatinas	0,599
Dislipidemia	0,967	IECAs	0,146
Fumador	0,035	ARA-II	0,037
IMC	0,057	β-Bloqueantes	0,037
FEVI	0,158	Calcidiol	0,260
Tipo de SCA	0,671	Fósforo	0,143
FG	0,035	FGF-23	0,428
SS	0,016	PTH	0,211
CC	0,008	MCP-1	0,019
Combinado de SS / CCB	0,006	NGAL	0,300
Plaquetas	0,570	sTWEAK	0,361
Leucocitos	0,277	Hs-CRP	0,424
Eventos cerebrovasculares	0,693	Galectin-3	0,017
Enfermedad arterial periférica	0,429	NT-proBNP	0,341

Tabla 7. Análisis de regresión de Cox univariante para la predicción de un evento isquémico agudo: **Abreviaturas:** **AAS:** Acido acetyl salicílico, **ARA-II:** antagonistas del receptor de la angiotensina II, **CCB:** Calcificación coronaria binaria, **FA:** Fosfatasa alcalina, **FG:** Filtrado Glomerular estimado por CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), **FGF-23:** Fibroblast growth factor-23, **HDL:** High-density lipoprotein, **Hs-CRP:** Proteína C reactiva de alta sensibilidad, **IAMCEST:** Infarto agudo de miocardio con elevación del ST, **IECAs:** Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, **IMC:** Índice de masa corporal, **LDL:** Low-density lipoprotein, **MCP-1:** Monocyte chemoattractant protein-1, **NGAL:** Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, **NT-proBNP:** Prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral, **PTH:** Parathormone, **SS:** Syntax Score, **sTWEAK:** Soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis.

RESULTADOS



Número de pacientes por grupos:

0	122	97	60	30	1
1	106	74	49	22	4
2	42	28	14	7	2

Figura 12. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia en el seguimiento de los grupos 0, 1 y 2. Grupo 0 (SS por debajo de la mediana de la cohorte global y calcificación coronaria binaria 0-1), Grupo 1 (SS por encima o igual a la mediana o calcificación coronaria binaria 2-3) y Grupo 2 (SS por encima o igual a la mediana y calcificación coronaria binaria 2-3).

2. Ectasia Coronaria:

Veintitrés pacientes (8,5%) fueron diagnosticados de EC. De acuerdo con la clasificación de Markis, 5 pacientes (21,7%) fueron clasificados como tipo I, 9 (39,2%) como tipo II, 7 (30,4%) como tipo III y 2 (8,7%) clasificados como tipo IV.

El vaso más afectado fue la arteria coronaria derecha en 17 pacientes (74,0%), la arteria circunfleja izquierda en 3 pacientes (13,0%) y la descendente anterior izquierda en 3 pacientes (13,0%).

El número medio de vasos involucrados por EC fue de 1,91 (DE 0,85) y todas las dilataciones coronarias fueron fusiformes (dimensión longitudinal mayor que el diámetro transversal).

RESULTADOS

Las características basales en ambos grupos (EC y no EC) se muestran en la **Tabla 8**. Brevemente, los pacientes con EC fueron más frecuentemente varones (91,3 frente a 64,4%, $p=0,004$), tenían mayor índice de masa corporal (29,0 frente a 27,9, $p=0,027$) y presentaron mayor prevalencia de dislipemia (82,6 vs 47,0%, $p=0,001$) que aquellos sin EC. Además, los pacientes con EC tenían niveles plasmáticos más altos de triglicéridos (137,0 frente a 97,0 mg / dl, $p=0,003$), LDL (87,0 frente a 74,0 mg / dl, $p=0,039$) y MCP-1 (155,0 frente a 140,1 pg / ml, $p=0,034$) que aquellos sin EC (**Figura 13**). Los niveles plasmáticos de vitamina D, FGF-23, PTH y fosfato fueron similares en ambos grupos. No hubo otras diferencias clínicas, angiográficas o analíticas entre los pacientes con y sin EC.

En el análisis de regresión logística univariante, las variables significativas fueron: sexo, antecedentes de dislipemia, IMC y MCP-1, LDL y niveles plasmáticos de triglicéridos (**Tabla 9**). No hubo otras variables que tuvieran $p<0,2$ por lo que éstas variables fueron las que entraron en el análisis multivariante.

En el análisis multivariante, se encontró que los únicos factores independientemente asociados fueron el sexo (OR=8,90 para el sexo masculino, IC 95% [1,76-44,97]; $p=0,001$), historia de dislipemia (OR=6,05; IC 95% [1,67-21,83]; $p=0,001$), LDL (OR=1,18; IC 95% [1,01-1,38] para cada incremento de 10 mg / dl, $p=0,047$) y MCP-1 (OR=2,19; IC 95% [1,31 - 3,68] para cada incremento de 100 pg / ml, $p=0,002$) (**Figura 14**). La comparación de los pacientes con EC, con 46 pacientes sin este trastorno emparejado (2:1) por edad, sexo y dislipemia mostraron resultados similares, siendo los únicos factores independientemente asociados el LDL ($p=0,015$, OR=1,29; IC 95% [1,03-1,61]) y MCP-1 ($p=0,026$, OR=2,65; IC 95% [0,92-7,68]).

No hubo diferencias significativas en los niveles plasmáticos de biomarcadores entre los pacientes con EC tipo I o II frente a los de tipo III y IV.

RESULTADOS

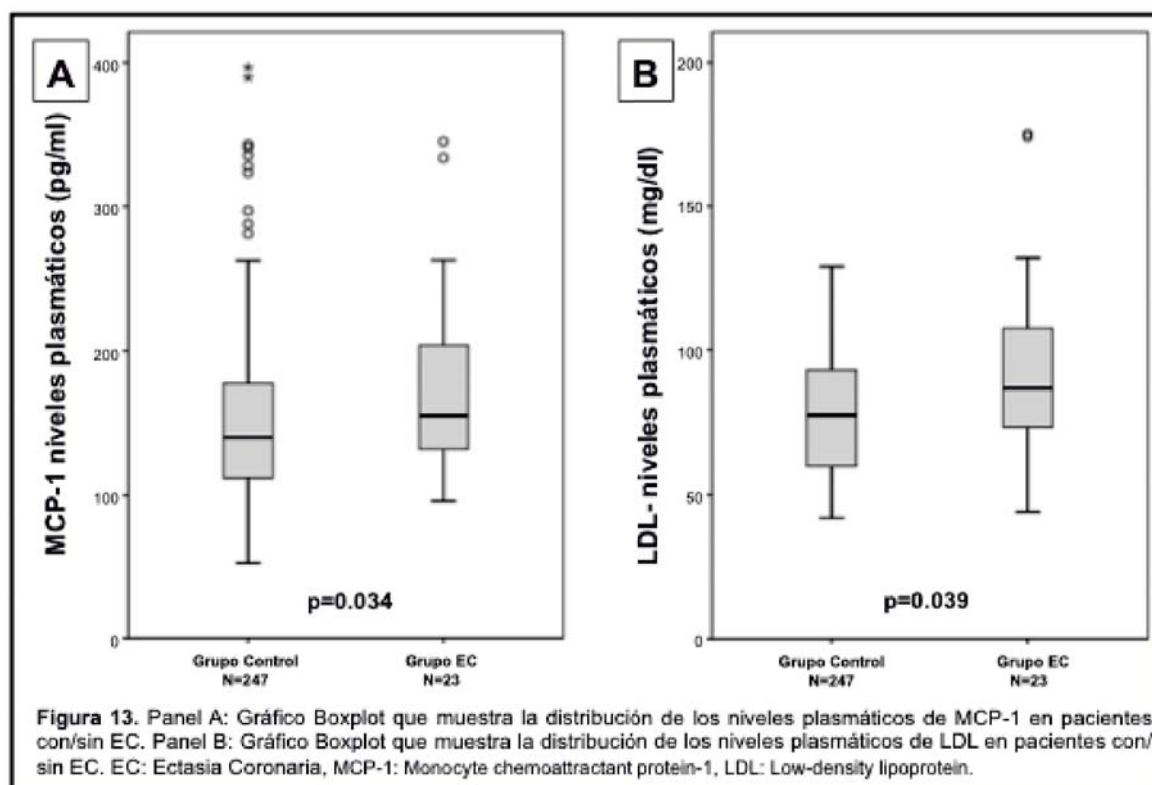
Variables	Población Total (N=270)	Pacientes sin Ectasia (N=247)	Pacientes con Ectasia (N=23)	p-Valor
Edad (años)	65,0 (54,0-76,0)	66,0 (54,0-77,0)	63,0 (57,0-63,0)	0,563
Varones	66,7%	64,4%	91,3%	0,004
IMC (kg/m ²)	28,0 (25,6-30,9)	27,9 (25,1-30,7)	29,0 (27,0-33,6)	0,027
Diabetes mellitus	20,7%	21,1%	17,4%	0,794
Fumador o Exfumador	68,9%	68,4%	73,9%	0,581
Hipertensión	70,0%	69,6%	73,9%	0,665
Dislipemia	50,0%	47,0%	82,6%	0,001
Eventos cerebrovasculares	5,6%	6,1%	0%	0,625
Fibrilación Auricular	6,3%	6,1%	8,7%	0,645
FEVI (%)	60 (50-67)	60 (50-68)	57 (47-57)	0,431
IAMCEST /SCASEST	46,7% / 53,3%	47,0% / 53,0%	43,5% /56,5%	0,748
Revascularización completa	70,0%	71,3%	56,5%	0,152
AAS	91,1%	91,1%	91,3%	1,000
Clopidogrel	74,8%	74,9%	73,9%	0,917
Acenocumarol	5,9%	6,1%	4,3%	0,727
Estatinas	93,0%	93,1%	91,3%	0,670
IECAs	69,3%	70,0%	60,9%	0,371
ARA-II	21,1%	20,6%	26,1%	0,593
Beta-bloqueantes	70,7%	69,6%	82,6%	0,171
Hemoglobina (g/dl)	14,3 (13,3-15,1)	14,3 (13,3-15,1)	14,6 (13,9-15,2)	0,389
Plaquetas (por µl)	239 (191-280)	237 (191-279)	250 (191-295)	0,435
Leucocitos (por µl)	7,2 (6,1-8,7)	7,2 (6,0-8,6)	7,8 (6,5-9,0)	0,189
% Neutrófilos	59,4 (52,3-64,7)	59,4 (52,4-64,7)	57,1 (51,0-65,2)	0,741
% Linfocitos	30,0 (24,1-36,3)	30,0 (24,1-36,3)	27,1 (24,1-36,9)	0,925
LDL (mg/dl)	75,5 (61,0-94,0)	74,0 (61,0-93,0)	87,0 (70,0-110,0)	0,039
HDL (mg/dl)	44,0 (36,0-51,0)	44,0 (36,0-52,0)	40,0 (36,0-48,0)	0,419
Triglicéridos (mg/dl)	102,0 (74,8-139,3)	97,0 (71,0-137,0)	137,0 (106,0-196,0)	0,003
FG (ml/min/1.73 m ²)	75,3 (60,2-87,5)	75,2 (60,2-87,5)	79,7 (65,3-86,8)	0,617
Hs-CRP (mg/L)	1,8 (0,8-3,8)	1,7 (0,8-3,7)	2,4 (0,9-4,7)	0,364
MCP-1 (pg/ml)	142,5 (112,2-179,2)	140,1 (111,9-178,3)	155 (131,7-213,1)	0,034
NGAL (ng/ml)	165,2 (127,4-219,2)	164,2 (125,6-221,0)	167,7 (130,1-191,7)	0,982
sTWEAK (pg/ml)	198,1 (159,5-249,2)	197,8 (156,3-248,3)	206,8 (185,8-272,2)	0,254
Parathormona (pg/ml)	65,2 (49,6-84,2)	65,2 (50,2-84,4)	58,8 (48,5-76,5)	0,448
Fósforo (mg/dl)	3,3 (SD 0,6)	3,3 (SD 0,6)	3,2 (SD 0,5)	0,557
FGF-23 (RU/ml)	68,1 (54,4-88,8)	68,4 (54,9-89,1)	63,2 (41,3-85,6)	0,145
Calcidiol (ng/ml)	18,4 (12,5-24,9)	18,4 (12,7-25,1)	18,4 (10,4-24,1)	0,527

Tabla 8. Características de los pacientes con y sin ectasia coronaria y de la población global:
Abreviaturas: **AAS:** Ácido acetyl salicílico, **ARA-II:** antagonistas del receptor de la angiotensina II, **FEVI:** Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, **FG:** Filtrado Glomerular estimado por CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), **FGF-23:** Fibroblast growth factor-23, **HDL:** High-density lipoprotein, **Hs-CRP:** Proteína C reactiva de alta sensibilidad, **IAMCEST:** Infarto agudo de miocardio con elevación del ST, **IECAs:** Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, **IMC:** Índice de masa corporal, **LDL:** Low-density lipoprotein, **MCP-1:** Monocyte chemoattractant protein-1, **NGAL:** Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, **NT-proBNP:** Prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral, **sTWEAK:** Soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis.

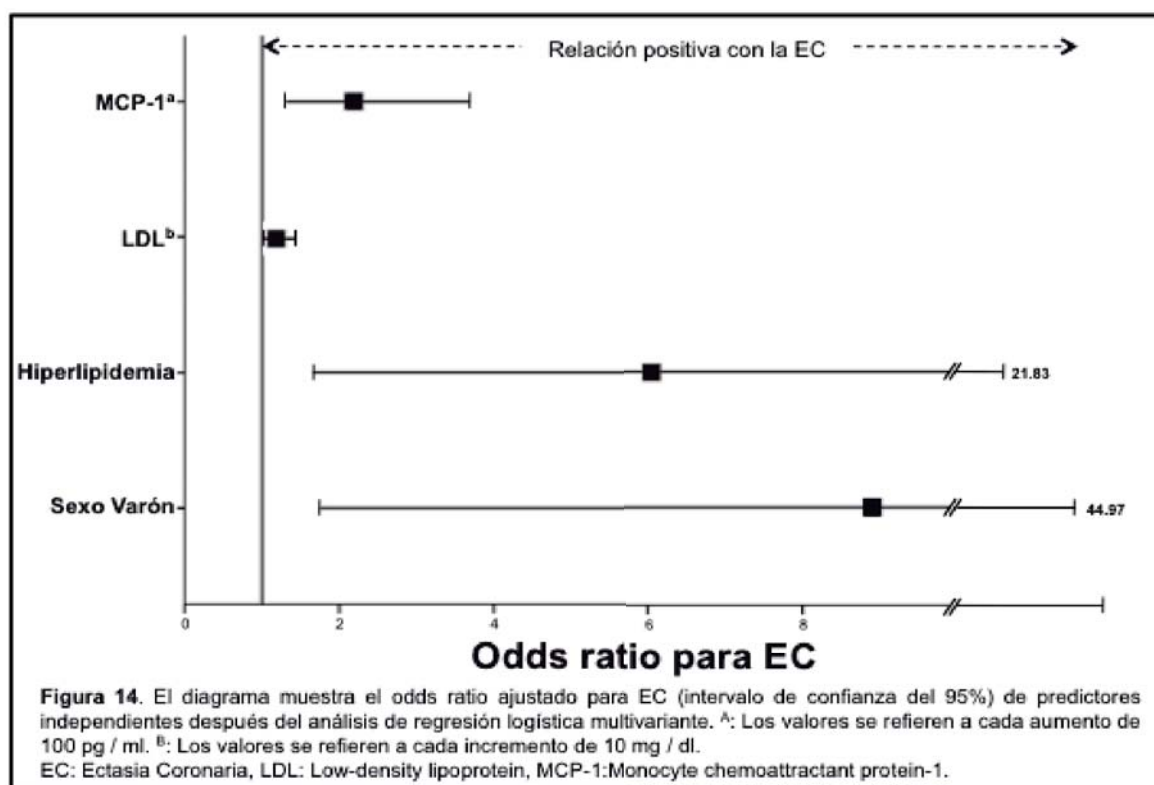
RESULTADOS

Variables	p Valor	Variables	p Valor
Edad	0,687	Neutrófilos (%)	0,887
Sexo	0,004	Linfocitos (%)	0,946
Hipertensión	0,665	LDL	0,034
Diabetes Mellitus	0,673	HDL	0,377
Dislipidemia	0,001	Triglicéridos	0,002
Fumador	0,581	Calcidiol	0,366
IMC	0,037	Fósforo	0,526
FEVI	0,686	FGF-23	0,770
Tipo de SCA	0,748	PTH	0,665
FG	0,460	MCP-1	0,011
Hemoglobina	0,484	NGAL	0,648
Plaquetas (recuento total)	0,570	sTWEAK	0,796
Leucocitos (recuento total)	0,277	Hs-CRP	0,656

Tabla 9. Análisis de regresión logística univariante para la predicción de la Ectasia Coronaria: **Abreviaturas:** **FEVI:** Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, **FG:** Filtrado Glomerular estimado por CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), **FGF-23:** Fibroblast growth factor-23, **HDL:** High-density lipoprotein, **Hs-CRP:** Proteína C reactiva de alta sensibilidad, **IMC:** Índice de masa corporal, **LDL:** Low-density lipoprotein, **MCP-1:** Monocyte chemoattractant protein-1, **NGAL:** Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, **PTH:** Parathormone, **SCA:** Síndrome coronario agudo, **sTWEAK:** Soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis.



RESULTADOS



Discusión

1. SYNTAX Score y Calcio Coronario

MCP-1 y NT-proBNP como factores independientemente asociados con la complejidad de la enfermedad coronaria aterosclerótica

El SS es un sistema de puntuación que clasifica la complejidad de la anatomía coronaria y es útil para tomar decisiones con respecto a la revascularización coronaria (144,256,257), teniendo también capacidad pronóstica (144,258,259).

Esto tiene sentido, ya que el SS tienen en cuenta el número, la extensión y la gravedad de las lesiones, y la existencia de trombos o vasos colaterales y si la lesión se localiza en áreas de vasos tortuosos (257). Por tanto, añade una gran cantidad de características a la simple definición del número de vasos enfermos que están relacionados con la gravedad de la enfermedad coronaria aterosclerótica y con la probabilidad de recibir una adecuada revascularización.

En nuestro trabajo se demuestra, por primera vez, que los altos niveles de MCP-1 predicen de forma independiente la existencia de un SS alto. Esta es una quimioquina que juega un papel clave en el reclutamiento de monocitos en la pared vascular durante la aterogénesis (260,261). De hecho, hemos demostrado que los fármacos que interfieren con la progresión de la aterosclerosis, como las estatinas y los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, disminuyen la expresión de esta quimioquina (56,67). Aún más, MCP-1 puede tener propiedades procoagulante (262).

De acuerdo con esto, los niveles plasmáticos de MCP-1 predicen el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad coronaria aterosclerótica estable (233) y el SCA (128,263). Por lo tanto, la capacidad de MCP-1 para predecir la complejidad de enfermedad coronaria aterosclerótica se ajusta a sus propiedades conocidas.

Por otra parte, el aumento de los niveles plasmáticos de NT-proBNP también fueron factores independientemente asociados de un SS alto, incluso después de controlar para la existencia de disfunción ventricular izquierda severa en el análisis multivariante. En este caso, el mecanismo potencial de esta asociación no está claro. NT-proBNP es secretado por el miocardio ventricular (264) y se utiliza para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca (228,264), teniendo también un valor pronóstico en pacientes con

enfermedad cardiovascular (233). Sin embargo, es posible que NT-proBNP pueda tener papeles inesperados. En este sentido, los niveles plasmáticos de este biomarcador aumentan en los pacientes con cáncer y puede predecir el pronóstico y la extensión de las neoplasias malignas (265–267). Aún más, hemos descrito que los niveles elevados de NT-proBNP puede predecir un futuro diagnóstico de cáncer en pacientes con enfermedad coronaria aterosclerótica (268). Fisiopatológicamente, NT-proBNP podría aumentar en respuesta a la existencia de un cáncer, dado que los péptidos natriuréticos han demostrado tener efectos antiproliferativos (269–271). Entonces, no podemos descartar la posibilidad de un aumento de los niveles plasmáticos de NT-proBNP en respuesta a la proliferación celular que está presente en la aterosclerosis, y que teóricamente debería ser especialmente importante en casos de enfermedad coronaria aterosclerótica extensa y severa. Sin embargo, se necesita más investigación para dilucidar el vínculo entre los péptidos natriuréticos y la existencia de un SS elevado.

Finalmente, hubo una asociación positiva entre la terapia con estatinas y el SS. Sin embargo, se trata de un estudio observacional y la terapia con estatinas registradas refleja el tratamiento dado a los pacientes después del angiograma coronario, no en los años anteriores donde se estableció la complejidad de la enfermedad coronaria aterosclerótica. Por lo tanto, estimamos que este hecho simplemente sugiere que los pacientes con enfermedad coronaria aterosclerótica más grave estaban recibiendo estatinas más a menudo.

Los bajos niveles de calcidiol predicen la existencia de calcificación de alto grado en la enfermedad coronaria aterosclerótica:

La CC se conoce como aterosclerosis subclínica, y tiene implicaciones pronósticas (272). Además, la CC severa limita la expansión del stent, un hecho que puede estar asociado con la reestenosis y la trombosis del stent (273). En los últimos años ha habido un creciente interés en la relación entre el metabolismo mineral y las enfermedades cardiovasculares.

Clásicamente, el metabolismo mineral se ha relacionado con la enfermedad renal crónica. Como ya hemos explicado, cuando los riñones comienzan a fallar, la excreción de fosfatos disminuye, y el aumento de la fosfatemia puede estar asociado a daño cardiovascular (246). Para compensar esto, hay un aumento en los niveles plasmáticos de FGF-23 y PTH, que promueven la fosfaturia (247). Sin embargo, el aumento de FGF-23 y los niveles de PTH también puede favorecer el daño vascular, y la hipertrofia ventricular izquierda (246–249,254,274). Además, el FGF-23

DISCUSIÓN

disminuye la disponibilidad de vitamina D al aumentar su catabolismo y disminuir su síntesis (247). Los niveles bajos de vitamina D pueden conducir a disfunción endotelial, inflamación, activación del sistema renina-angiotensina, proliferación de células del músculo liso vascular y CC (240,246–251,274–278). De acuerdo con esto, bajos niveles de vitamina D se han asociado con un alto riesgo de enfermedad cardiovascular y muerte cardiovascular en pacientes con y sin enfermedad cardiovascular (254,279–281).

Aunque los niveles bajos de vitamina D son característicos de la enfermedad renal crónica, hemos descrito recientemente que más del 50% de los pacientes con enfermedad coronaria aterosclerótica presentan bajos niveles de calcidiol, un metabolito de la vitamina D, en presencia de una tasa de filtración glomerular promedio estimada (254). Aún más, los bajos niveles de calcidiol y otras anormalidades del metabolismo mineral fueron evidentes en la presencia de ligeras disminuciones en la tasa de filtración glomerular estimada (255).

En nuestro estudio, los niveles bajos de calcidiol se asociaron independientemente con CC de alto grado. Esto podría desempeñar un papel importante en la mayor incidencia de eventos adversos observados en pacientes con niveles bajos de calcidiol. En este sentido, Watson et al ya encontraron una relación inversa entre los niveles de plasma de 1,25-vitamina D y CC (275). Sin embargo, estudiaron pacientes con alto riesgo de enfermedad coronaria aterosclerótica en prevención primaria. Hemos confirmado estos hallazgos en pacientes con enfermedad coronaria aterosclerótica. Además, se realizó un estudio completo del metabolismo mineral incluyendo FGF-23, PTH, fosfatasa alcalina, y los niveles plasmáticos de fosfato. Curiosamente, la asociación inversa entre la vitamina D y CC fue evidente a pesar de controlar los niveles de todas estas moléculas. Esto sugiere que la vitamina D puede tener un efecto beneficioso sobre el proceso de CC que puede ser independiente de otras anormalidades del metabolismo mineral.

Valor pronóstico de una puntuación que combina CCB y SS

El SS y la calcificación coronaria binaria son dos variables relacionadas con la extensión y gravedad de la enfermedad coronaria aterosclerótica. Aún más, se ha demostrado que predicen eventos clínicos (258,259,272). Nuestro estudio sugiere que una escala combinando SS y calcificación coronaria binaria supera estas puntuaciones aisladas. Este hallazgo, de gran interés, se obtuvo después de controlar para un gran conjunto de variables clínicas y, lo que es más importante, biomarcadores

que se ha demostrado que previamente tienen un alto valor pronóstico, como MCP-1 y NT-proBNP (128,233,263). Por lo tanto, estos biomarcadores podrían estar marcando simplemente la complejidad de la anatomía coronaria. Así pues, existe la posibilidad de que esta escala fuera más eficaz que la realización de determinaciones de diversos biomarcadores. A la vista de estos datos este hallazgo y dado que nuestra muestra y el número de eventos es limitado, debería ser investigado en futuros estudios con poblaciones más grandes.

2. Ectasia Coronaria

Este es el primer estudio que muestra que MCP-1 es un factor independientemente asociado a la EC. Es bien sabido que esta quimioquina juega un papel importante en el desarrollo de la aterosclerosis, impulsando la entrada de monocitos en la pared arterial contribuyendo a la cascada inflamatoria de la aterosclerosis (65,260,261) y que sus niveles plasmáticos tienen valor pronóstico (128,233).

Aunque parece que la patogénesis de EC puede no ser única, todos los pacientes incluidos en nuestro estudio presentaban enfermedad coronaria aterosclerótica con al menos un SCA. Por lo tanto, es presumible que la mayoría tenga la forma aterosclerótica de EC. Se ha sugerido que esta forma podría tener una patogénesis similar a la de enfermedad coronaria aterosclerótica, excepto que la respuesta inflamatoria sería más fuerte (196,212,282). Los niveles más altos de MCP-1 en pacientes con enfermedad coronaria aterosclerótica diagnosticados con EC en comparación con los pacientes de enfermedad coronaria aterosclerótica sin EC, sugieren que este trastorno podría ser el resultado de un estado inflamatorio mejorado.

Otros estudios han encontrado mayores niveles de moléculas de adhesión en pacientes con EC que en controles con enfermedad coronaria aterosclerótica y sujetos normales (210,212). Las moléculas de adhesión actúan de manera secuencial con MCP-1 en la misma vía inflamatoria, ya que ayudan a fijar los monocitos al endotelio antes de entrar en la pared arterial debido a la acción de MCP-1 y otras moléculas quimioattractantes. El resultado final sería una infiltración inflamatoria crónica de monocitos y linfocitos en la capa media que provocaría una degradación enzimática de la matriz extracelular. Esto conduciría a un debilitamiento de la pared arterial y, finalmente, a un excesivo remodelado positivo de la arteria coronaria (196).

No encontramos ningún otro biomarcador inflamatorio como factor independientemente asociado con la EC. Recientemente, un estudio de

DISCUSIÓN

Akyel et al mostró una relación independiente entre los niveles plasmáticos de NGAL y EC aislada, excluyendo a los pacientes con enfermedad coronaria aterosclerótica (211). En nuestro estudio, los niveles plasmáticos de NGAL fueron similares entre los grupos con y sin EC. Aunque este hecho podría reflejar un poder estadístico bajo debido al pequeño tamaño de la muestra, el nivel de "p" en el análisis univariante estuvo bastante lejos de la significación estadística. A diferencia de aquellos en el informe de Akyel, todos nuestros pacientes tenían coexistencia de enfermedad coronaria aterosclerótica. Por lo tanto, existe la posibilidad de que la patogénesis de EC en casos con coexistencia de enfermedad coronaria aterosclerótica no sea idéntica a la patogénesis observada en aquellos pacientes en los que EC se presenta sin aterosclerosis coronaria concomitante.

El LDL fue el segundo biomarcador independiente en predecir la EC en nuestro estudio, a pesar de que una gran mayoría de los pacientes (93%) estaban tomando estatinas, como se recomienda en las directrices actuales (283). Aunque el papel de LDL en la aterogénesis es bien conocido, hay una falta de información sobre su relación con EC. Sin embargo, se ha encontrado una alta prevalencia de EC en pacientes con hipercolesterolemia heterocigota familiar (206). Además, se ha descrito una asociación positiva entre el EC aislada y los niveles solubles del receptor LDL oxidado de tipo lectina-1 (284). El valor predictivo de LDL en nuestro estudio resultó significativo incluso después del ajuste para el antecedente de dislipemia en el análisis multivariante y el grupo emparejado de análisis. Estos resultados sugieren que los niveles de LDL altos podrían provocar una respuesta inflamatoria mejorada, lo que incrementaría la degradación de la matriz extracelular y podría favorecer el desarrollo de EC. En este sentido, otros estudios que exploraron las diferencias entre la EC no aterosclerótica y los controles, no encontraron diferencias significativas en los niveles de LDL y colesterol total. Esto podría sugerir una patogénesis diferente entre EC aislada y aterosclerótica (211,285).

Cada vez hay más pruebas del papel de las anomalías del metabolismo mineral en la patogénesis y el pronóstico de la enfermedad coronaria aterosclerótica (246,250,254,277). Recientemente, Demir et al encontraron calcidiol-un metabolito más bajo de vitamina D- y mayores niveles plasmáticos de PTH en una cohorte de 50 pacientes turcos con EC, lo que sugiere un posible vínculo patogénico entre el metabolismo mineral y EC (285).

Sin embargo, nuestros resultados contrastan con estos, ya que

DISCUSIÓN

ninguno de los biomarcadores del metabolismo mineral testados alcanzó significación estadística, incluso en análisis univariante. Sin embargo, la población del autor antes mencionada era diferente a la nuestra, ya que eran más jóvenes, con edad media alrededor de 53 años y no tenían enfermedad coronaria aterosclerótica. Además, en el estudio turco se excluyeron pacientes con insuficiencia renal crónica, diabetes, hipertensión, hipercolesterolemia o fracción de eyección del ventrículo izquierdo <50%. Por otro lado, nuestra población mostró las características típicas de sujetos con enfermedad coronaria aterosclerótica, con edad media de alrededor de 65 años y presencia de factores de riesgo coronario clásicos. Además, no se excluyeron los pacientes con enfermedad renal crónica, excepto si se trataban con hemodiálisis. Por estas razones, los resultados de los dos estudios no son comparables, ya que han analizado una población más joven con EC sin coexistencia de aterosclerosis y hemos investigado EC en presencia de enfermedad coronaria aterosclerótica, que además es la forma más prevalente de EC (cerca de 50% de los casos) (226).

En los últimos años, se ha demostrado que los niveles plasmáticos altos de FGF-23 están asociados con enfermedades cardiovasculares. Se ha demostrado que el aumento de los niveles plasmáticos de FGF-23 están asociados independientemente con disfunción endotelial, rigidez arterial, hipertrofia ventricular izquierda, incidencia de mortalidad y eventos cardiovasculares (248,249). Incluso se ha asociado con la extensión de enfermedad coronaria aterosclerótica (286). Sin embargo, hasta donde conocemos, no hay estudios que hayan investigado una posible relación de esta molécula con EC. En nuestros pacientes no encontramos ninguna relación entre los niveles plasmáticos de FGF-23 y la presencia de EC.

Entonces, aunque la EC y la enfermedad coronaria aterosclerótica pueden tener una patogénesis común con respecto a MCP-1 y la inflamación, parece claro que los mecanismos de ambos trastornos no son idénticos, ya que las anomalías del metabolismo mineral parecen no desempeñar ningún papel en la EC.

La prevalencia de EC en nuestro estudio fue de 8,5%, que es significativamente mayor que los trabajos anteriores, donde los valores informados fueron entre 0,2 y 5% en los pacientes sometidos a coronariografía (196,287). Encontramos varias razones para esta discrepancia. En primer lugar, puede haber un sesgo de selección en nuestro estudio, ya que todos nuestros pacientes habían sido sometidos a cateterismo cardíaco debido a una SCA y los informes anteriores se refieren a las poblaciones no seleccionadas. Además, existen diferencias

DISCUSIÓN

regionales en la prevalencia de EC que podrían explicar la variación entre los informes. Por último, el diagnóstico de EC utilizando el criterio clásico de dilatación de un segmento coronario que es 1,5 veces el diámetro de referencia puede ser engañoso, ya que muy a menudo la EC afecta difusamente a toda la longitud de un vaso coronario. En este caso, puede ser difícil determinar el diámetro real de referencia y, en consecuencia, el diagnóstico de EC.

3. Limitaciones

La mediana de SS de nuestro trabajo fue 14 (7-23) lo cual refleja que se trata de una población con un SS mayoritariamente bajo, que puede deberse a los criterios de exclusión utilizados en nuestro estudio; edad mayor de 85 años, presencia de comorbilidad, imposibilidad de realizar revascularización cardíaca o coexistencia de otra cardiopatía significativa, entre otros. Este hecho hace que los resultados de nuestro estudio quizás no sean extrapolables a poblaciones generales con enfermedad coronaria aterosclerótica más compleja que presenten un SS más elevado. A pesar de que se pueda pensar que pudiera existir una relación estrecha de colinealidad entre la CC y el SS, la CC es un único componente de los doce que se evalúan en la escala del SS, por tanto su aportación es marginal. Además el coeficiente de correlación de Spearman confirma una asociación significativa pero débil entre el SS y la CC.

El número de eventos ocurrido en el seguimiento es bajo, en consonancia con el tamaño de la muestra. Esto puede limitar los resultados por cuanto con una muestra mayor, es posible que uno o más de los biomarcadores estudiados tuviera un valor pronóstico independiente, añadido al proporcionado por la anatomía coronaria. En todo caso, esto no restaría validez a la idea de que la complejidad y grado de calcificación de la anatomía coronaria deberían ser evaluadas en estudios con muestras mayores para confirmar una potencial utilidad clínica.

El pequeño tamaño del grupo EC podría limitar el poder estadístico de nuestro estudio. Por lo tanto, es posible que otros biomarcadores que podrían asociarse a la presencia de EC pueden haber pasado sin ser detectados.

Las muestras de sangre no se tomaron en el ingreso por SCA, sino entre 6 y 12 meses después del evento índice. Aunque este hecho podría considerarse una limitación, creemos que los niveles de biomarcadores durante el SCA podrían estar alterados. Teniendo en cuenta que la EC es una condición crónica, entendemos que la evaluación de los niveles plasmáticos de biomarcadores cuando los pacientes son estables refleja más

DISCUSIÓN

estrechamente los niveles crónicos que han estado presentes en los años anteriores durante la fase de formación de EC.

Aunque los fármacos prescritos después del evento índice pudieran afectar los niveles plasmáticos de algunos de los biomarcadores evaluados, el tratamiento de pacientes con y sin EC no fue significativamente diferente, y los tratamientos médicos utilizados se tomaron en cuenta en los análisis multivariados.

Conclusiones

A. Syntax Score y Calcio Coronario:

1. El aumento de los niveles plasmáticos de MCP-1 y NT-proBNP se asocia independientemente con un SS alto. Aunque la relación entre la inflamación y la aterosclerosis es clara, se necesitan más trabajos para determinar la causa de la posible relación de NT-proBNP con un SS alto.

2. Los bajos niveles de calcidiol están relacionados con CC de alto grado, incluso cuando se tienen en cuenta otros componentes del metabolismo mineral.

3. Un score que combina CC y SS tiene un valor pronóstico independiente, incluso de los biomarcadores estudiados. A la luz de nuestros resultados la anatomía coronaria debería tenerse en cuenta en futuros estudios de biomarcadores, ya que según nuestros datos el valor pronóstico de estos que se ha descrito previamente desaparece cuando se tiene en cuenta la anatomía coronaria. Por tanto, es posible que el valor predictivo de estas moléculas pudiera ser simplemente un marcador de la existencia de enfermedad coronaria aterosclerótica compleja.

B. Ectasia Coronaria:

1. Los niveles de MCP-1 y LDL son factores independientemente asociados con la EC en pacientes con enfermedad coronaria aterosclerótica. Esto podría significar que las dos entidades comparten una patogénesis inflamatoria común. Nuevos estudios son necesarios para investigar si existe una relación causal entre MCP-1 y los niveles plasmáticos de LDL y EC.

2. No encontramos ninguna relación entre EC y componentes del metabolismo mineral.

Referencias

1. Alwan A. Global status report on noncommunicable diseases 2010. 2011;
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. Samet J, editor. PLoS Med. 2006 Nov 28;3(11):e442.
3. Cabadés O'Callaghan A. [The REGICOR registry and the epidemiology of myocardial infarction in Spain: forging a path]. Rev Esp Cardiol. 2007 Apr;60(4):342–5.
4. Stary HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. Arteriosclerosis. 9(1 Suppl):I19-32.
5. WHO | Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. World Health Organization;
6. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2010 Feb 23;121(7):948–54.
7. Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Scarborough P et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2012. European Heart Network, Brussels and European Society of Cardiology. Sophia Antipolis. 2012.
8. Ferreira-González I. The epidemiology of coronary heart disease. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2014 Feb;67(2):139–44.
9. Ergin A, Muntner P, Sherwin R, He J. Secular trends in cardiovascular disease mortality, incidence, and case fatality rates in adults in the United States. Am J Med. 2004 Aug 15;117(4):219–27.
10. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. N Engl J Med. 2007 Jun 7;356(23):2388–98.
11. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. Eur J Prev Cardiol. 2015 Feb 16;
12. GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. N Engl J Med. 1993 Sep 2;329(10):673–82.
13. Van De Werf F, Adgey J, Ardissino D, Armstrong PW, Aylward P, Barbash G, et al. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. Lancet (London, England). 1999 Aug 28;354(9180):716–22.
14. Cannon CP, Gibson CM, Lambrew CT, Shoultz DA, Levy D, French WJ, et al. Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. JAMA. 2000 Jun 14;283(22):2941–7.
15. Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tcheng JE, Griffin JJ, et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2002 Mar 28;346(13):957–66.
16. Steg PG, Goldberg RJ, Gore JM, Fox KAA, Eagle KA, Flather MD, et al. Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Am J Cardiol. 2002 Aug 15;90(4):358–63.
17. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, et al. A

REFERENCIAS

- prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J*. 2002 Aug;23(15):1190–201.
18. Puymirat E, Simon T, Steg PG, Schiele F, Guéret P, Blanchard D, et al. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2012 Sep 12;308(10):998–1006.
19. Gil M, Martí H, Elosúa R, Grau M, Sala J, Masiá R, et al. [Analysis of trends in myocardial infarction case-fatality, incidence and mortality rates in Girona, Spain, 1990-1999]. *Rev española Cardiol*. 2007 Apr;60(4):349–56.
20. Cabadés A, Echanove I, Cebrián J, Cardona J, Valls F, Parra V, et al. [The characteristics, management and prognosis of the acute myocardial infarct patient in the Valencian Community in 1995: the results of the PRIMVAC Registry (The Registry Project of Acute Myocardial Infarct in Valencia, Alicante and Castellón). As repre. *Rev española Cardiol*. 1999 Feb;52(2):123–33.
21. Dégano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiology of acute coronary syndromes in Spain: estimation of the number of cases and trends from 2005 to 2049. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013 Jun;66(6):472–81.
22. Barrabés JA, Bardají A, Jiménez-Candil J, del Nogal Sáez F, Bodí V, Basterra N, et al. Prognosis and management of acute coronary syndrome in Spain in 2012: the DIOCLES study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015 Feb;68(2):98–106.
23. Bertomeu V, Cequier Á, Bernal JL, Alfonso F, Anguita MP, Muñoz J, et al. In-hospital mortality due to acute myocardial infarction. relevance of type of hospital and care provided. RECALCAR study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013 Dec;66(12):935–42.
24. Marrugat J, Elosua R, Martí H. [Epidemiology of ischaemic heart disease in Spain: estimation of the number of cases and trends from 1997 to 2005]. *Rev española Cardiol*. 2002 Apr;55(4):337–46.
25. Ross R, Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999 Jan 14;340(2):115–26.
26. Flavahan NA, Vanhoutte PM. Endothelial cell signaling and endothelial dysfunction. *Am J Hypertens*. 1995 May;8(5 Pt 2):28S–41S.
27. Flavahan NA, Vanhoutte PM. G-proteins and endothelial responses. *Blood Vessels*. 1990;27(2–5):218–29.
28. Harrison DG. Alteration of vasomotor regulation in atherosclerosis. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1995;9:55–63.
29. Cox DA, Cohen ML. Effects of oxidized low-density lipoprotein on vascular contraction and relaxation: clinical and pharmacological implications in atherosclerosis. *Pharmacol Rev*. 1996 Mar;48(1):3–19.
30. Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation*. 1998 Mar 31;97(12):1129–35.
31. Ito A, Tsao PS, Adimoolam S, Kimoto M, Ogawa T, Cooke JP. Novel mechanism for endothelial dysfunction: dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation*. 1999 Jun 22;99(24):3092–5.
32. Bode-Böger SM, Böger RH, Kienke S, Junker W, Frölich JC. Elevated dl-Arginine/Dimethylarginine Ratio Contributes to Enhanced Systemic NO Production by Dietary l-Arginine in Hypercholesterolemic Rabbits. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996 Feb 15;219(2):598–603.

REFERENCIAS

33. Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. *Am J Physiol*. 1996 Nov;271(5 Pt 1):C1424-37.
34. Dzau VJ. Mechanism of protective effects of ACE inhibition on coronary artery disease. *Eur Heart J*. 1998 Sep;19 Suppl J:J2-6.
35. Reilly M, Delanty N, Lawson JA, FitzGerald GA. Modulation of oxidant stress in vivo in chronic cigarette smokers. *Circulation*. 1996 Jul 1;94(1):19-25.
36. Ohara Y, Peterson TE, Harrison DG. Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. *J Clin Invest*. 1993 Jun 1;91(6):2546-51.
37. Liu S, Beckman JS, Ku DD. Peroxynitrite, a product of superoxide and nitric oxide, produces coronary vasorelaxation in dogs. *J Pharmacol Exp Ther*. 1994 Mar;268(3):1114-21.
38. Moro MA, Darley-USmar VM, Goodwin DA, Read NG, Zamora-Pino R, Feelisch M, et al. Paradoxical fate and biological action of peroxynitrite on human platelets. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994 Jul 5;91(14):6702-6.
39. Lefer DJ, Scalia R, Campbell B, Nossuli T, Hayward R, Salamon M, et al. Peroxynitrite inhibits leukocyte-endothelial cell interactions and protects against ischemia-reperfusion injury in rats. *J Clin Invest*. 1997 Feb 15;99(4):684-91.
40. Moro MA, Darley-USmar VM, Lizasoain I, Su Y, Knowles RG, Radomski MW, et al. The formation of nitric oxide donors from peroxynitrite. *Br J Pharmacol*. 1995 Oct;116(3):1999-2004.
41. Rajagopalan S, Harrison DG. Reversing endothelial dysfunction with ACE inhibitors. A new trend. *Circulation*. 1996 Aug 1;94(3):240-3.
42. Griendling KK, Minieri CA, Ollerenshaw JD, Alexander RW. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. *Circ Res*. 1994 Jun;74(6):1141-8.
43. Rajagopalan S, Kurz S, Münzel T, Tarpey M, Freeman BA, Griendling KK, et al. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest*. 1996 Apr 15;97(8):1916-23.
44. Mancini GB, Henry GC, Macaya C, O'Neill BJ, Pucillo AL, Carere RG, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing ENdothelial Dysfunction) Study. *Circulation*. 1996 Aug 1;94(3):258-65.
45. Dechend R, Maass M, Gieffers J, Dietz R, Scheidereit C, Leutz A, et al. Chlamydia pneumoniae infection of vascular smooth muscle and endothelial cells activates NF-kappaB and induces tissue factor and PAI-1 expression: a potential link to accelerated arteriosclerosis. *Circulation*. 1999 Sep 28;100(13):1369-73.
46. Tuñón J, Martín-Ventura JL, G-HA et al. Etiopatogenia y correlaciones clínicas de la aterotrombosis. En: Ejido J, Tuñón J, López Bescós (editores). *Aterotrombosis: De la disfunción endotelial a la regeneración miocárdica*. Editorial Línea de Comunicación, Madrid, 2004:19-37.
47. Goldschmid MG, Barrett-Connor E, Edelstein SL, Wingard DL, Cohn BA, Herman WH. Dyslipidemia and ischemic heart disease mortality among men and women with diabetes. *Circulation*. 1994 Mar;89(3):991-7.
48. Aronson D RE. Diabetes and obesity. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ eds. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996:327-359.
49. Sigurdsson G, Gudnason V, Sigurdsson G, Humphries SE. Interaction between a polymorphism of the apo A-I promoter region and smoking determines plasma

REFERENCIAS

- levels of HDL and apo A-I. *Arterioscler Thromb a J Vasc Biol.* 1992 Sep;12(9):1017–22.
50. McCall MR, van den Berg JJ, Kuypers FA, Tribble DL, Krauss RM, Knoff LJ, et al. Modification of LCAT activity and HDL structure. New links between cigarette smoke and coronary heart disease risk. *Arterioscler Thromb a J Vasc Biol.* 1994 Feb;14(2):248–53.
51. Bucala R, Makita Z, Vega G, Grundy S, Koschinsky T, Cerami A, et al. Modification of low density lipoprotein by advanced glycation end products contributes to the dyslipidemia of diabetes and renal insufficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994 Sep 27;91(20):9441–5.
52. Steinbrecher UP, Witztum JL. Glucosylation of low-density lipoproteins to an extent comparable to that seen in diabetes slows their catabolism. *Diabetes.* 1984 Feb;33(2):130–4.
53. Fuster V. *Coronary artery disease: a clinical-pathological correlation.* New York: Fuster V (ed.): Futura Publishing, 1996.
54. Camejo G, Hurt-Camejo E, Wiklund O, Bondjers G. Association of apo B lipoproteins with arterial proteoglycans: pathological significance and molecular basis. *Atherosclerosis.* 1998 Aug;139(2):205–22.
55. Shyy YJ, Hsieh HJ, Usami S, Chien S. Fluid shear stress induces a biphasic response of human monocyte chemotactic protein 1 gene expression in vascular endothelium. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994 May 24;91(11):4678–82.
56. Bustos C, Hernández-Presa MA, Ortego M, Tuñón J, Ortega L, Pérez F, et al. HMG-CoA reductase inhibition by atorvastatin reduces neointimal inflammation in a rabbit model of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Dec;32(7):2057–64.
57. Barnes PJ, Karin M, Karin M. Nuclear factor-kappaB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med.* 1997 Apr 10;336(15):1066–71.
58. Xu XP, Meisel SR, Ong JM, Kaul S, Cercek B, Rajavashisth TB, et al. Oxidized low-density lipoprotein regulates matrix metalloproteinase-9 and its tissue inhibitor in human monocyte-derived macrophages. *Circulation.* 1999 Mar 2;99(8):993–8.
59. Robbesyn F, Garcia V, Auge N, Vieira O, Frisach M-F, Salvayre R, et al. HDL counterbalance the proinflammatory effect of oxidized LDL by inhibiting intracellular reactive oxygen species rise, proteasome activation, and subsequent NF-kappaB activation in smooth muscle cells. *FASEB J.* 2003 Apr 5;17(6):743–5.
60. Tsao PS, Wang B, Buitrago R, Shyy JY, Cooke JP. Nitric oxide regulates monocyte chemotactic protein-1. *Circulation.* 1997 Aug 5;96(3):934–40.
61. Collins T. Endothelial nuclear factor-kappa B and the initiation of the atherosclerotic lesion. *Lab Invest.* 1993 May;68(5):499–508.
62. Li H, Cybulsky MI, Gimbrone MA, Libby P. An atherogenic diet rapidly induces VCAM-1, a cytokine-regulatable mononuclear leukocyte adhesion molecule, in rabbit aortic endothelium. *Arterioscler Thromb a J Vasc Biol.* 1993 Feb;13(2):197–204.
63. Poston RN, Haskard DO, Coucher JR, Gall NP, Johnson-Tidey RR. Expression of intercellular adhesion molecule-1 in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol.* 1992 Mar;140(3):665–73.
64. Davies MJ, Gordon JL, Gearing AJ, Pigott R, Woolf N, Katz D, et al. The expression of the adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, PECAM, and E-

REFERENCIAS

- selectin in human atherosclerosis. *J Pathol.* 1993 Nov;171(3):223–9.
65. Inoue S, Egashira K, Ni W, Kitamoto S, Usui M, Otani K, et al. Anti-monocyte chemoattractant protein-1 gene therapy limits progression and destabilization of established atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation.* 2002 Nov 19;106(21):2700–6.
66. Nelken NA, Coughlin SR, Gordon D, Wilcox JN. Monocyte chemoattractant protein-1 in human atheromatous plaques. *J Clin Invest.* 1991 Oct 1;88(4):1121–7.
67. Hernández-Presa M, Bustos C, Ortego M, Tuñón J, Renedo G, Ruiz-Ortega M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition prevents arterial nuclear factor-kappa B activation, monocyte chemoattractant protein-1 expression, and macrophage infiltration in a rabbit model of early accelerated atherosclerosis. *Circulation.* 1997 Mar 18;95(6):1532–41.
68. Mach F, Sauty A, Iarossi AS, Sukhova GK, Neote K, Libby P, et al. Differential expression of three T lymphocyte-activating CXC chemokines by human atheroma-associated cells. *J Clin Invest.* 1999 Oct 15;104(8):1041–50.
69. Burleigh ME, Babaev VR, Oates JA, Harris RC, Gautam S, Riendeau D, et al. Cyclooxygenase-2 promotes early atherosclerotic lesion formation in LDL receptor-deficient mice. *Circulation.* 2002 Apr 16;105(15):1816–23.
70. De Caterina R, Zampolli A. From Asthma to Atherosclerosis — 5-Lipoxygenase, Leukotrienes, and Inflammation. *N Engl J Med.* 2004 Jan 1;350(1):4–7.
71. Cyrus T, Witztum JL, Rader DJ, Tangirala R, Fazio S, Linton MF, et al. Disruption of the 12/15-lipoxygenase gene diminishes atherosclerosis in apo E-deficient mice. *J Clin Invest.* 1999 Jun 1;103(11):1597–604.
72. Keidar S, Kaplan M, Shapira C, Brook JG, Aviram M. Low density lipoprotein isolated from patients with essential hypertension exhibits increased propensity for oxidation and enhanced uptake by macrophages: a possible role for angiotensin II. *Atherosclerosis.* 1994 May;107(1):71–84.
73. Bucala R, Makita Z, Koschinsky T, Cerami A, Vlassara H. Lipid advanced glycosylation: pathway for lipid oxidation in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993 Jul 15;90(14):6434–8.
74. Schwartz CJ CA. Coronary atherosclerotic disease: pathological background. In Fuster V (ed.): *Syndromes of Atherosclerosis*, New York, 1996:17–32.
75. Gawaz M, Neumann FJ, Dickfeld T, Koch W, Laugwitz KL, Adelsberger H, et al. Activated platelets induce monocyte chemotactic protein-1 secretion and surface expression of intercellular adhesion molecule-1 on endothelial cells. *Circulation.* 1998 Sep 22;98(12):1164–71.
76. Schwartz SM, deBlois D, O'Brien ER. The intima. Soil for atherosclerosis and restenosis. *Circ Res.* 1995 Sep;77(3):445–65.
77. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1995 Sep 1;92(5):1355–74.
78. Jawien A, Bowen-Pope DF, Lindner V, Schwartz SM, Clowes AW. Platelet-derived growth factor promotes smooth muscle migration and intimal thickening in a rat model of balloon angioplasty. *J Clin Invest.* 1992 Feb 1;89(2):507–11.
79. Hu Y, Zhang Z, Torsney E, Afzal AR, Davison F, Metzler B, et al. Abundant progenitor cells in the adventitia contribute to atherosclerosis of vein grafts in ApoE-deficient mice. *J Clin Invest.* 2004 May 1;113(9):1258–65.

REFERENCIAS

80. Shibutani T, Kanda A, Ishigai Y, Mori T, Chiba K, Tanaka M, et al. Inhibitory effect of perindopril, a novel angiotensin-converting enzyme inhibitor, on neointima formation after balloon injury in rats and cholesterol-fed rabbits. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1994 Sep;24(3):509–16.
81. Rakugi H, Wang DS, Dzau VJ, Pratt RE. Potential importance of tissue angiotensin-converting enzyme inhibition in preventing neointima formation. *Circulation*. 1994 Jul;90(1):449–55.
82. Powell JS, Clozel JP, Müller RK, Kuhn H, Hefti F, Hosang M, et al. Inhibitors of angiotensin-converting enzyme prevent myointimal proliferation after vascular injury. *Science*. 1989 Jul 14;245(4914):186–8.
83. Naftilan AJ, Pratt RE, Dzau VJ. Induction of platelet-derived growth factor A-chain and c-myc gene expressions by angiotensin II in cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest*. 1989 Apr 1;83(4):1419–24.
84. Aikawa M, Kim HS, Kuro-o M, Manabe I, Watanabe M, Yamaguchi H, et al. Phenotypic modulation of smooth muscle cells during progression of human atherosclerosis as determined by altered expression of myosin heavy chain isoforms. *Ann N Y Acad Sci*. 1995 Jan 17;748:578–85.
85. Amento EP, Ehsani N, Palmer H, Libby P. Cytokines and growth factors positively and negatively regulate interstitial collagen gene expression in human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb a J Vasc Biol*. 11(5):1223–30.
86. Oemar BS, Werner A, Garnier JM, Do DD, Godoy N, Nauck M, et al. Human connective tissue growth factor is expressed in advanced atherosclerotic lesions. *Circulation*. 1997 Feb 18;95(4):831–9.
87. Tuñón J, Ruiz-Ortega M, Egido J. Regulation of matrix proteins and impact on vascular structure. *Curr Hypertens Rep*. 2000 Feb;2(1):106–13.
88. Dollery CM, McEwan JR, Henney AM. Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. *Circ Res*. 1995 Nov;77(5):863–8.
89. Bendeck MP, Irvin C, Reidy MA. Inhibition of matrix metalloproteinase activity inhibits smooth muscle cell migration but not neointimal thickening after arterial injury. *Circ Res*. 1996 Jan;78(1):38–43.
90. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987 May 28;316(22):1371–5.
91. O'Brien ER, Garvin MR, Dev R, Stewart DK, Hinohara T, Simpson JB, et al. Angiogenesis in human coronary atherosclerotic plaques. *Am J Pathol*. 1994 Oct;145(4):883–94.
92. Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, Fowler DR, Kruth HS, Weber DK, et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med*. 2003 Dec 11;349(24):2316–25.
93. Raitakari OT, Juonala M, Kähönen M, Taittonen L, Laitinen T, Mäki-Torkko N, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA*. 2003 Nov 5;290(17):2277–83.
94. Jang IK, Lassila R, Fuster V. Atherogenesis and inflammation. *Eur Heart J*. 1993 Dec;14 Suppl K:2–6.
95. McNamara CA, Sarembock IJ, Gimple LW, Fenton JW, Coughlin SR, Owens GK. Thrombin stimulates proliferation of cultured rat aortic smooth muscle cells by a proteolytically activated receptor. *J Clin Invest*. 1993 Jan 1;91(1):94–8.
96. Webber BJ, Seguin PG, Burnett DG, Clark LL, Otto JL. Prevalence of and risk

REFERENCIAS

- factors for autopsy-determined atherosclerosis among US service members, 2001-2011. *JAMA*. 2012 Dec 26;308(24):2577–83.
97. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows MT, Kahl FR, et al. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation*. 1988 Nov;78(5 Pt 1):1157–66.
98. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjemdahl-Monsen CE, Leavy J, Weiss M, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1988 Jul;12(1):56–62.
99. Mann JM, Davies MJ. Vulnerable plaque. Relation of characteristics to degree of stenosis in human coronary arteries. *Circulation*. 1996 Sep 1;94(5):928–31.
100. Schoenhagen P, Ziada KM, Kapadia SR, Crowe TD, Nissen SE, Tuzcu EM. Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes : an intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2000 Feb 15;101(6):598–603.
101. Davies MJ. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation*. 1996 Oct 15;94(8):2013–20.
102. Falk E, Shah PK F V. Pathogenesis of plaque disruption. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. IN Fuster V. Ross R and Topol EJ editors. Filadelfia: Lippincott-Raven, 1996:491-507.
103. Rekhter MD, Zhang K, Narayanan AS, Phan S, Schork MA, Gordon D. Type I collagen gene expression in human atherosclerosis. Localization to specific plaque regions. *Am J Pathol*. 1993 Dec;143(6):1634–48.
104. Loree HM, Kamm RD, Stringfellow RG, Lee RT. Effects of fibrous cap thickness on peak circumferential stress in model atherosclerotic vessels. *Circ Res*. 1992 Oct;71(4):850–8.
105. Burleigh MC, Briggs AD, Lendon CL, Davies MJ, Born G V, Richardson PD. Collagen types I and III, collagen content, GAGs and mechanical strength of human atherosclerotic plaque caps: span-wise variations. *Atherosclerosis*. 1992 Sep;96(1):71–81.
106. Stein PD, Hamid MS, Shivkumar K, Davis TP, Khaja F, Henry JW. Effects of cyclic flexion of coronary arteries on progression of atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 1994 Mar 1;73(7):431–7.
107. Cheng GC, Loree HM, Kamm RD, Fishbein MC, Lee RT. Distribution of circumferential stress in ruptured and stable atherosclerotic lesions. A structural analysis with histopathological correlation. *Circulation*. 1993 Apr;87(4):1179–87.
108. van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation*. 1994 Jan;89(1):36–44.
109. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation*. 1994 Aug;90(2):775–8.
110. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*. 1995 Aug 1;92(3):657–71.
111. Matrisian LM. The matrix-degrading metalloproteinases. *Bioessays*. 1992 Jul;14(7):455–63.
112. Weitkamp B, Cullen P, Plenz G, Robenek H, Rauterberg J. Human macrophages synthesize type VIII collagen in vitro and in the atherosclerotic plaque. *FASEB J*. 1999 Aug;13(11):1445–57.

REFERENCIAS

113. Fitzsimmons C, Proudfoot D, Bowyer DE. Monocyte prostaglandins inhibit procollagen secretion by human vascular smooth muscle cells: implications for plaque stability. *Atherosclerosis*. 1999 Feb;142(2):287–93.
114. Leskinen MJ, Kovanen PT, Lindstedt KA. Regulation of smooth muscle cell growth, function and death in vitro by activated mast cells--a potential mechanism for the weakening and rupture of atherosclerotic plaques. *Biochem Pharmacol*. 2003 Oct 15;66(8):1493–8.
115. Ihara M, Urata H, Kinoshita A, Suzumiya J, Sasaguri M, Kikuchi M, et al. Increased chymase-dependent angiotensin II formation in human atherosclerotic aorta. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 1999 Jun;33(6):1399–405.
116. Kaartinen M, van der Wal AC, van der Loos CM, Piek JJ, Koch KT, Becker AE, et al. Mast cell infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Sep;32(3):606–12.
117. Laine P, Kaartinen M, Penttilä A, Panula P, Paavonen T, Kovanen PT. Association between myocardial infarction and the mast cells in the adventitia of the infarct-related coronary artery. *Circulation*. 1999 Jan 26;99(3):361–9.
118. Wilson SH, Best PJM, Edwards WD, Holmes DR, Carlson PJ, Celermajer DS, et al. Nuclear factor-kappaB immunoreactivity is present in human coronary plaque and enhanced in patients with unstable angina pectoris. *Atherosclerosis*. 2002 Jan;160(1):147–53.
119. Martín-Ventura JL, Blanco-Colio LM, Muñoz-García B, Gómez-Hernández A, Arribas A, Ortega L, et al. NF-kappaB activation and Fas ligand overexpression in blood and plaques of patients with carotid atherosclerosis: potential implication in plaque instability. *Stroke*. 2004 Feb 1;35(2):458–63.
120. Schönbeck U, Libby P. CD40 signaling and plaque instability. *Circ Res*. 2001 Dec 7;89(12):1092–103.
121. Bavendiek U, Libby P, Kilbride M, Reynolds R, Mackman N, Schönbeck U. Induction of tissue factor expression in human endothelial cells by CD40 ligand is mediated via activator protein 1, nuclear factor kappa B, and Egr-1. *J Biol Chem*. 2002 Jul 12;277(28):25032–9.
122. Lutgens E, Cleutjens KB, Heeneman S, Koteliensky VE, Burkly LC, Daemen MJ. Both early and delayed anti-CD40L antibody treatment induces a stable plaque phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Jun 20;97(13):7464–9.
123. Kai H, Ikeda H, Yasukawa H, Kai M, Seki Y, Kuwahara F, et al. Peripheral blood levels of matrix metalloproteinases-2 and -9 are elevated in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Aug;32(2):368–72.
124. Ritchie ME. Nuclear factor-kappaB is selectively and markedly activated in humans with unstable angina pectoris. *Circulation*. 1998 Oct 27;98(17):1707–13.
125. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997 Apr 3;336(14):973–9.
126. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moyer LA, Goldman S, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation*. 1998 Sep 1;98(9):839–44.
127. Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet*. 1998 Jan 10;351(9096):88–92.
128. de Lemos JA, Morrow DA, Sabatine MS, Murphy SA, Gibson CM, Antman EM,

REFERENCIAS

- et al. Association between plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1 and long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003 Feb 11;107(5):690–5.
129. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, van den Brand MJ, Boersma E, Zeiher AM, et al. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2003 Mar 20;348(12):1104–11.
130. Hernández-Presa MA, Bustos C, Ortego M, Tuñón J, Ortega L, Egido J. ACE inhibitor quinapril reduces the arterial expression of NF-kappaB-dependent proinflammatory factors but not of collagen I in a rabbit model of atherosclerosis. *Am J Pathol*. 1998 Dec;153(6):1825–37.
131. Martín-Ventura JL, Blanco-Colio LM, Gómez-Hernández A, Muñoz-García B, Vega M, Serrano J, et al. Intensive treatment with atorvastatin reduces inflammation in mononuclear cells and human atherosclerotic lesions in one month. *Stroke*. 2005 Aug 1;36(8):1796–800.
132. Bustos C, Hernández-Presa MA, Ortego M, Tuñón J, Ortega L, Pérez F, et al. HMG-CoA reductase inhibition by atorvastatin reduces neointimal inflammation in a rabbit model of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Dec;32(7):2057–64.
133. Isner JM, Kearney M, Bortman S, Passeri J. Apoptosis in human atherosclerosis and restenosis. *Circulation*. 1995 Jun 1;91(11):2703–11.
134. Hetts SW. To die or not to die: an overview of apoptosis and its role in disease. *JAMA*. 1998 Jan 28;279(4):300–7.
135. Mallat Z, Hugel B, Ohan J, Lesèche G, Freyssinet JM, Tedgui A. Shed membrane microparticles with procoagulant potential in human atherosclerotic plaques: a role for apoptosis in plaque thrombogenicity. *Circulation*. 1999 Jan 26;99(3):348–53.
136. Hutter R, Valdiviezo C, Sauter B V, Savontaus M, Chereshev I, Carrick FE, et al. Caspase-3 and tissue factor expression in lipid-rich plaque macrophages: evidence for apoptosis as link between inflammation and atherothrombosis. *Circulation*. 2004 Apr 27;109(16):2001–8.
137. Bauriedel G, Hutter R, Welsch U, Bach R, Sievert H, Lüderitz B. Role of smooth muscle cell death in advanced coronary primary lesions: implications for plaque instability. *Cardiovasc Res*. 1999 Feb;41(2):480–8.
138. Hishikawa K, Oemar BS, Tanner FC, Nakaki T, Fujii T, Lüscher TF. Overexpression of connective tissue growth factor gene induces apoptosis in human aortic smooth muscle cells. *Circulation*. 1999 Nov 16;100(20):2108–12.
139. Davies MJ, Woolf N, Rowles PM, Pepper J. Morphology of the endothelium over atherosclerotic plaques in human coronary arteries. *Br Heart J*. 1988 Dec;60(6):459–64.
140. Farb A, Burke AP, Tang AL, Liang TY, Mannan P, Smialek J, et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation*. 1996 Apr 1;93(7):1354–63.
141. Berenson GS, Radhakrishnamurthy B, Srinivasan SR, Vijayagopal P, Dalferes ER. Arterial wall injury and proteoglycan changes in atherosclerosis. *Arch Pathol Lab Med*. 1988 Oct;112(10):1002–10.
142. Rauch U, Bonderman D, Bohrmann B, Badimon JJ, Hember J, Riederer MA, et al. Transfer of tissue factor from leukocytes to platelets is mediated by CD15 and tissue factor. *Blood*. 2000 Jul 1;96(1):170–5.
143. Laszik ZG, Zhou XJ, Ferrell GL, Silva FG, Esmon CT. Down-regulation of endothelial expression of endothelial cell protein C receptor and thrombomodulin

REFERENCIAS

- in coronary atherosclerosis. *Am J Pathol.* 2001 Sep;159(3):797–802.
144. Sianos G, Morel M-A, Kappetein AP, Morice M-C, Colombo A, Dawkins K, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention.* 2005 Aug;1(2):219–27.
145. Valgimigli M, Serruys PW, Tsuchida K, Vaina S, Morel M-A, van den Brand MJ, et al. Cyphering the complexity of coronary artery disease using the syntax score to predict clinical outcome in patients with three-vessel lumen obstruction undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2007 Apr 15;99(8):1072–81.
146. Authors/Task Force members, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet J-P, Cremer J, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2014 Oct 1;35(37):2541–619.
147. Serruys PW, Morice M-C, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009 Mar 5;360(10):961–72.
148. Mohr FW, Rastan AJ, Serruys PW, Kappetein AP, Holmes DR, Pomar JL, et al. Complex coronary anatomy in coronary artery bypass graft surgery: Impact of complex coronary anatomy in modern bypass surgery? Lessons learned from the SYNTAX trial after two years. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011 Jan;141(1):130–40.
149. Harrington RA. Calculating risks and benefits to help guide revascularization decisions: turning all available data into useful information. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Aug 5;64(5):433–5.
150. Kappetein AP, Feldman TE, Mack MJ, Morice M-C, Holmes DR, Ståhle E, et al. Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J.* 2011 Sep;32(17):2125–34.
151. Ikeno F, Brooks MM, Nakagawa K, Kim M-K, Kaneda H, Mitsutake Y, et al. SYNTAX Score and Long-Term Outcomes: The BARI-2D Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Jan 31;69(4):395–403.
152. Doherty TM, Detrano RC. Coronary arterial calcification as an active process: a new perspective on an old problem. *Calcif Tissue Int.* 1994 Mar;54(3):224–30.
153. Stary HC. The sequence of cell and matrix changes in atherosclerotic lesions of coronary arteries in the first forty years of life. *Eur Heart J.* 1990 Aug;11 Suppl E:3–19.
154. Boström K, Watson KE, Horn S, Wortham C, Herman IM, Demer LL. Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest.* 1993 Apr 1;91(4):1800–9.
155. Schmid K, McSharry WO, Pameijer CH, Binette JP. Chemical and physicochemical studies on the mineral deposits of the human atherosclerotic aorta. *Atherosclerosis.* 1980 Oct;37(2):199–210.
156. Anderson HC. Mechanism of mineral formation in bone. *Lab Invest.* 1989 Mar;60(3):320–30.
157. Tanimura A, McGregor DH, Anderson HC. Calcification in atherosclerosis. II. Animal studies. *J Exp Pathol.* 1986;2(4):275–97.
158. Tanimura A, McGregor DH, Anderson HC. Calcification in atherosclerosis. I. Human studies. *J Exp Pathol.* 1986;2(4):261–73.
159. Stary HC. Composition and classification of human atherosclerotic lesions. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1992;421(4):277–90.
160. Hirsch D, Azoury R, Sarig S, Kruth HS. Colocalization of cholesterol and

REFERENCIAS

- hydroxyapatite in human atherosclerotic lesions. *Calcif Tissue Int.* 1993 Feb;52(2):94–8.
161. Vermeer C. Gamma-carboxyglutamate-containing proteins and the vitamin K-dependent carboxylase. *Biochem J.* 1990 Mar 15;266(3):625–36.
162. Price PA. Gla-containing proteins of bone. *Connect Tissue Res.* 1989;21(1–4):51-7-60.
163. Vermeer C, De Boer-Van den Berg MA. Vitamin K-dependent carboxylase. *Haematologia (Budap).* 1985;18(2):71–97.
164. Qiao JH, Xie PZ, Fishbein MC, Kreuzer J, Drake TA, Demer LL, et al. Pathology of atheromatous lesions in inbred and genetically engineered mice. Genetic determination of arterial calcification. *Arterioscler Thromb a J Vasc Biol.* 1994 Sep;14(9):1480–97.
165. Fitzpatrick LA, Severson A, Edwards WD, Ingram RT. Diffuse calcification in human coronary arteries. Association of osteopontin with atherosclerosis. *J Clin Invest.* 1994 Oct 1;94(4):1597–604.
166. Ikeda T, Shirasawa T, Esaki Y, Yoshiki S, Hirokawa K. Osteopontin mRNA is expressed by smooth muscle-derived foam cells in human atherosclerotic lesions of the aorta. *J Clin Invest.* 1993 Dec 1;92(6):2814–20.
167. Hirota S, Imakita M, Kohri K, Ito A, Morii E, Adachi S, et al. Expression of osteopontin messenger RNA by macrophages in atherosclerotic plaques. A possible association with calcification. *Am J Pathol.* 1993 Oct;143(4):1003–8.
168. Shanahan CM, Cary NR, Metcalfe JC, Weissberg PL. High expression of genes for calcification-regulating proteins in human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest.* 1994 Jun 1;93(6):2393–402.
169. Giachelli CM, Bae N, Almeida M, Denhardt DT, Alpers CE, Schwartz SM. Osteopontin is elevated during neointima formation in rat arteries and is a novel component of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest.* 1993 Oct 1;92(4):1686–96.
170. de Kleijn DP V, Moll FL, Hellings WE, Ozsarlak-Sozer G, de Bruin P, Doevendans PA, et al. Local atherosclerotic plaques are a source of prognostic biomarkers for adverse cardiovascular events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010 Mar 1;30(3):612–9.
171. Watson KE, Boström K, Ravindranath R, Lam T, Norton B, Demer LL. TGF-beta 1 and 25-hydroxycholesterol stimulate osteoblast-like vascular cells to calcify. *J Clin Invest.* 1994 May 1;93(5):2106–13.
172. Blankenhorn DH. Coronary arterial calcification: a review. *Am J Med Sci.* 1961;242:1–9.
173. Souza AS, Bream PR, Elliott LP. Chest Film Detection of Coronary Artery Calcification. The Value of the CAC Triangle. *Radiology.* 1978 Oct;129(1):7–10.
174. Fuster V, Lewis A. Conner Memorial Lecture. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation.* 1994 Oct;90(4):2126–46.
175. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation.* 1995 Jun 1;91(11):2844–50.
176. Tejada C, Strong JP, Montenegro MR, Restrepo C, Solberg LA. Distribution of coronary and aortic atherosclerosis by geographic location, race, and sex. *Lab Invest.* 1968 May;18(5):509–26.
177. BLANKENHORN DH, STERN D. Calcification of the coronary arteries. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1959 May;81(5):772–7.
178. Eggen DA, Strong JP, McGill HC. Coronary calcification. Relationship to

REFERENCIAS

- clinically significant coronary lesions and race, sex, and topographic distribution. *Circulation*. 1965 Dec;32(6):948–55.
179. Goel M, Wong ND, Eisenberg H, Hagar J, Kelly K, Tobis JM. Risk factor correlates of coronary calcium as evaluated by ultrafast computed tomography. *Am J Cardiol*. 1992 Oct 15;70(11):977–80.
180. Wong ND, Kouwabunpat D, Vo AN, Detrano RC, Eisenberg H, Goel M, et al. Coronary calcium and atherosclerosis by ultrafast computed tomography in asymptomatic men and women: relation to age and risk factors. *Am Heart J*. 1994 Feb;127(2):422–30.
181. Simons DB, Schwartz RS, Edwards WD, Sheedy PF, Breen JF, Rumberger JA. Noninvasive definition of anatomic coronary artery disease by ultrafast computed tomographic scanning: a quantitative pathologic comparison study. *J Am Coll Cardiol*. 1992 Nov 1;20(5):1118–26.
182. Steinberg D. Antioxidants and atherosclerosis. A current assessment. *Circulation*. 1991 Sep;84(3):1420–5.
183. Falk E. Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis. Characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi. *Br Heart J*. 1983 Aug;50(2):127–34.
184. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J*. 1993 May;69(5):377–81.
185. Sherman CT, Litvack F, Grundfest W, Lee M, Hickey A, Chaux A, et al. Coronary angiography in patients with unstable angina pectoris. *N Engl J Med*. 1986 Oct 9;315(15):913–9.
186. Agatston AS JW. Coronary calcification: detection by ultrafast computed tomography. In: Stanford W, Rumberger JA, eds. *Ultrafast Computed Tomography in Cardiac Imaging: Principles and Practice*. Mt Kisco, NY: Futura; 1992:77-95.
187. Tanenbaum SR, Kondos GT, Veselik KE, Prendergast MR, Brundage BH, Chomka E V. Detection of calcific deposits in coronary arteries by ultrafast computed tomography and correlation with angiography. *Am J Cardiol*. 1989 Apr 1;63(12):870–2.
188. Loecker TH, Schwartz RS, Cotta CW, Hickman JR. Fluoroscopic coronary artery calcification and associated coronary disease in asymptomatic young men. *J Am Coll Cardiol*. 1992 May;19(6):1167–72.
189. Popma J BT. Qualitative and quantitative angiography. In: Topol E, ed. *Interventional Cardiology*. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1993;1:1052-1068.
190. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Chuang YC, et al. Patterns of calcification in coronary artery disease. A statistical analysis of intravascular ultrasound and coronary angiography in 1155 lesions. *Circulation*. 1995 Apr 1;91(7):1959–65.
191. Satran A, Bart BA, Henry CR, Murad MB, Talukdar S, Satran D, et al. Increased prevalence of coronary artery aneurysms among cocaine users. *Circulation*. 2005 May 17;111(19):2424–9.
192. Nagata K, Kawasaki T, Okamoto A, Okano A, Yoneyama S, Ito K, et al. Effectiveness of an antiplatelet agent for coronary artery ectasia associated with silent myocardial ischemia. *Jpn Heart J*. 2001 Mar;42(2):249–54.
193. Plehn G, van Bracht M, Zuehlke C, Schrage MO, Wickenbrock I, Perings C, et al. From atherosclerotic coronary ectasia to aneurysm: a case report and literature review. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2006 Jun 4;22(3–4):311–6.

REFERENCIAS

194. Saotome M, Satoh H, Uehara A, Katoh H, Terada H, Hayashi H. Coronary ectasia with slow flow related to apical hypertrophic cardiomyopathy--a case report. *Angiology*. 2005 Jan 1;56(1):103–6.
195. Swanton RH, Thomas ML, Coltart DJ, Jenkins BS, Webb-Peploe MM, Williams BT. Coronary artery ectasia--a variant of occlusive coronary arteriosclerosis. *Br Heart J*. 1978 Apr;40(4):393–400.
196. Antoniadis AP, Chatzizisis YS, Giannoglou GD. Pathogenetic mechanisms of coronary ectasia. *Int J Cardiol*. 2008 Nov 28;130(3):335–43.
197. Manginas A, Cokkinos D V. Coronary artery ectasias: imaging, functional assessment and clinical implications. *Eur Heart J*. 2006 May 17;27(9):1026–31.
198. Leschka S, Stolzmann P, Scheffel H, Wildermuth S, Plass A, Genoni M, et al. Prevalence and morphology of coronary artery ectasia with dual-source CT coronary angiography. *Eur Radiol*. 2008 Dec 19;18(12):2776–84.
199. Kosar F, Sincer I, Aksoy Y, Ozerol I. Elevated plasma homocysteine levels in patients with isolated coronary artery ectasia. *Coron Artery Dis*. 2006 Feb;17(1):23–7.
200. Hartnell GG, Parnell BM, Pridie RB. Coronary artery ectasia. Its prevalence and clinical significance in 4993 patients. *Br Heart J*. 1985 Oct;54(4):392–5.
201. Markis JE, Joffe CD, Cohn PF, Feen DJ, Herman M V, Gorlin R. Clinical significance of coronary arterial ectasia. *Am J Cardiol*. 1976 Feb;37(2):217–22.
202. Giannoglou GD, Antoniadis AP, Chatzizisis YS, Damvopoulou E, Parcharidis GE, Louridas GE. Prevalence of ectasia in human coronary arteries in patients in northern Greece referred for coronary angiography. *Am J Cardiol*. 2006 Aug 1;98(3):314–8.
203. Tunick PA, Slater J, Kronzon I, Glassman E. Discrete atherosclerotic coronary artery aneurysms: a study of 20 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1990 Feb;15(2):279–82.
204. Lekuona I, Laraudogoitia E, Palomar S, Salcedo A, Zumalde J, Morillas M. [Atherosclerotic coronary ectasia or a lymphomucocutaneous syndrome in an adult (Kawasaki's disease)?]. *Rev Esp Cardiol*. 1999 Jan;52(1):63–6.
205. Papadakis MC, Manginas A, Cotileas P, Demopoulos V, Voudris V, Pavlides G, et al. Documentation of slow coronary flow by the TIMI frame count in patients with coronary ectasia. *Am J Cardiol*. 2001 Nov 1;88(9):1030–2.
206. Sudhir K, Ports TA, Amidon TM, Goldberger JJ, Bhushan V, Kane JP, et al. Increased prevalence of coronary ectasia in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 1995 Mar 1;91(5):1375–80.
207. Li J-J, Li Z, Li J. Is any link between inflammation and coronary artery ectasia? *Med Hypotheses*. 2007 Jan;69(3):678–83.
208. Adiloglu AK, Can R, Nazli C, Ocal A, Ergene O, Tinaz G, et al. Ectasia and severe atherosclerosis: relationships with chlamydia pneumoniae, helicobacterpylori, and inflammatory markers. *Tex Heart Inst J*. 2005 Jan;32(1):21–7.
209. Li J-J, Nie S-P, Qian X-W, Zeng H-S, Zhang C-Y. Chronic inflammatory status in patients with coronary artery ectasia. *Cytokine*. 2009 Apr;46(1):61–4.
210. Soto ME, Reyes-Villatoro MA, Márquez R, Cardoso G, Posadas-Sánchez R, Juárez-Orozco LE. Evaluation and Analysis of Plasma Soluble Adhesion Molecules in Patients With Coronary Ectasia and Atherosclerotic Coronary Artery Disease. *Arch Med Res*. 2014 Aug;45(6):478–83.
211. Akyel A, Sahinarslan A, Kiziltunc E, Yıldız U, Alsancak Y, Akboga MK, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in isolated coronary artery

REFERENCIAS

- ectasia. *Can J Cardiol.* Jan;27(6):773–8.
212. Turhan H, Erbay AR, Yasar AS, Aksoy Y, Bicer A, Yetkin G, et al. Plasma soluble adhesion molecules; intercellular adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1 and E-selectin levels in patients with isolated coronary artery ectasia. *Coron Artery Dis.* 2005 Feb;16(1):45–50.
213. Demir Ş, Karakoyun G, Kanadasi M. Elevated high sensitivity C-reactive protein and uric acid levels in coronary artery ectasia. *Acta Biochim Pol.* 2014 Jan;61(4):687–91.
214. Pinar Bermúdez E, López Palop R, Lozano Martínez-Luengas I, Cortés Sánchez R, Carrillo Sáez P, Rodríguez Carreras R, et al. [Coronary ectasia: prevalence, and clinical and angiographic characteristics]. *Rev Esp Cardiol.* 2003 May;56(5):473–9.
215. Swaye PS, Fisher LD, Litwin P, Vignola PA, Judkins MP, Kemp HG, et al. Aneurysmal coronary artery disease. *Circulation.* 1983 Jan;67(1):134–8.
216. Aparici M, Peteiro J, Fernández de Almeida CA, Hidalgo R, Alzamora P, Barba J, et al. [Coronary ectasis: another form of atherosclerosis]. *Med Clin (Barc).* 1989 Oct 7;93(10):368–71.
217. Davies MJ. Glagovian remodelling, plaque composition, and stenosis generation. *Heart.* 2000 Nov;84(5):461–2.
218. Kornowski R, Mintz GS, Lansky AJ, Hong MK, Kent KM, Pichard AD, et al. Paradoxical decreases in atherosclerotic plaque mass in insulin-treated diabetic patients. *Am J Cardiol.* 1998 Jun 1;81(11):1298–304.
219. Williams SB, Cusco JA, Roddy MA, Johnstone MT, Creager MA. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 1996 Mar 1;27(3):567–74.
220. Schoenhagen P, Ziada KM, Vince DG, Nissen SE, Tuzcu EM. Arterial remodeling and coronary artery disease: the concept of “dilated”; versus “obstructive”; coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Aug;38(2):297–306.
221. Zamora A, Marrugat J. [Prognosis of diabetic patients with ischemic cardiopathy]. *Rev Esp Cardiol.* 2002 Jul;55(7):751–62.
222. Holvoet P, Theilmeier G, Shivalkar B, Flameng W, Collen D. LDL hypercholesterolemia is associated with accumulation of oxidized LDL, atherosclerotic plaque growth, and compensatory vessel enlargement in coronary arteries of miniature pigs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998 Mar;18(3):415–22.
223. Sorrell VL, Davis MJ, Bove AA. Current knowledge and significance of coronary artery ectasia: a chronologic review of the literature, recommendations for treatment, possible etiologies, and future considerations. *Clin Cardiol.* 1998 Mar;21(3):157–60.
224. Pick RA, Glover MU, Vieweg W V. Myocardial infarction in a young woman with isolated coronary arteritis. *Chest.* 1982 Sep;82(3):378–80.
225. Velasco M, Zamorano JL, Almería C, Ferreiros J, Alfonso F, Sánchez-Harguindey L. [Multiple coronary aneurysms in a young man. A diagnostic approach via different techniques]. *Rev Esp Cardiol.* 1999 Jan;52(1):55–8.
226. Mavrogeni S. Coronary artery ectasia: from diagnosis to treatment. *Hellenic J Cardiol.* Jan;51(2):158–63.
227. Demopoulos VP, Olympios CD, Fakiolas CN, Pissimissis EG, Economides NM, Adamopoulou E, et al. The natural history of aneurysmal coronary artery disease. *Heart.* 1997 Aug;78(2):136–41.

REFERENCIAS

228. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*. 2002 Jul 18;347(3):161–7.
229. Kistorp C, Raymond I, Pedersen F, Gustafsson F, Faber J, Hildebrandt P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, C-reactive protein, and urinary albumin levels as predictors of mortality and cardiovascular events in older adults. *JAMA*. 2005 Apr 6;293(13):1609–16.
230. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2001 Oct 4;345(14):1014–21.
231. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation*. 2003 Jul 22;108(3):275–81.
232. Schnabel R, Lubos E, Rupprecht HJ, Espinola-Klein C, Bickel C, Lackner KJ, et al. B-type natriuretic peptide and the risk of cardiovascular events and death in patients with stable angina: results from the AtheroGene study. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Feb 7;47(3):552–8.
233. Tuñón J, Blanco-Colio L, Cristóbal C, Tarín N, Higuera J, Huelmos A, et al. Usefulness of a Combination of Monocyte Chemoattractant Protein-1, Galectin-3, and N-Terminal Probrain Natriuretic Peptide to Predict Cardiovascular Events in Patients With Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol*. 2014 Feb 1;113(3):434–40.
234. Dumic J, Dabelic S, Flögel M. Galectin-3: an open-ended story. *Biochim Biophys Acta*. 2006 Apr;1760(4):616–35.
235. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Mar 1;35(3):569–82.
236. Lok DJA, Van Der Meer P, de la Porte PWB-A, Lipsic E, Van Wijngaarden J, Hillege HL, et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. *Clin Res Cardiol*. 2010 May;99(5):323–8.
237. Lopez-Andrés N, Rossignol P, Iraqi W, Fay R, Nuée J, Ghio S, et al. Association of galectin-3 and fibrosis markers with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left ventricular dysfunction, and dyssynchrony: insights from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) trial. *Eur J Heart Fail*. 2012 Jan;14(1):74–81.
238. Grandin EW, Jarolim P, Murphy SA, Ritterova L, Cannon CP, Braunwald E, et al. Galectin-3 and the development of heart failure after acute coronary syndrome: pilot experience from PROVE IT-TIMI 22. *Clin Chem*. 2012 Jan 1;58(1):267–73.
239. Ramos-Mozo P, Madrigal-Matute J, Vega de Ceniga M, Blanco-Colio LM, Meilhac O, Feldman L, et al. Increased plasma levels of NGAL, a marker of neutrophil activation, in patients with abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis*. 2012 Feb;220(2):552–6.
240. Soni SS, Ronco C, Katz N, Cruz DN. Early diagnosis of acute kidney injury: the promise of novel biomarkers. *Blood Purif*. 2009 Jan;28(3):165–74.

REFERENCIAS

241. Yndestad A, Landrø L, Ueland T, Dahl CP, Flo TH, Vinge LE, et al. Increased systemic and myocardial expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in clinical and experimental heart failure. *Eur Heart J*. 2009 May;30(10):1229–36.
242. Blanco-Colio LM, Martín-Ventura JL, Muñoz-García B, Orbe J, Páramo JA, Michel J-B, et al. Identification of soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (sTWEAK) as a possible biomarker of subclinical atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007 Apr;27(4):916–22.
243. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR, et al. C-Reactive Protein, Fibrinogen, and Cardiovascular Disease Prediction. *N Engl J Med*. 2012 Oct 4;367(14):1310–20.
244. Heart Protection Study Collaborative Group, Bulbulia R, Bowman L, Wallendszus K, Parish S, Armitage J, et al. Effects on 11-year mortality and morbidity of lowering LDL cholesterol with simvastatin for about 5 years in 20 536 high-risk individuals: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2011 Dec 10;378(9808):2013–20.
245. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med*. 2005 Jan 6;352(1):20–8.
246. Gonzalez-Parra E, Tuñón J, Egido J, Ortiz A. Phosphate: a stealthier killer than previously thought? *Cardiovasc Pathol*. Jan;21(5):372–81.
247. Wolf M. Forging forward with 10 burning questions on FGF23 in kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2010 Sep;21(9):1427–35.
248. Faul C, Amaral AP, Oskouei B, Hu M-C, Sloan A, Isakova T, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest*. 2011 Nov;121(11):4393–408.
249. Parker BD, Schurgers LJ, Brandenburg VM, Christenson RH, Vermeer C, Ketteler M, et al. The associations of fibroblast growth factor 23 and uncarboxylated matrix Gla protein with mortality in coronary artery disease: the Heart and Soul Study. *Ann Intern Med*. 2010 May 18;152(10):640–8.
250. Lavie CJ, Lee JH, Milani R V. Vitamin D and cardiovascular disease will it live up to its hype? *J Am Coll Cardiol*. 2011 Oct 4;58(15):1547–56.
251. Scragg R, Jackson R, Holdaway IM, Lim T, Beaglehole R. Myocardial infarction is inversely associated with plasma 25-hydroxyvitamin D3 levels: a community-based study. *Int J Epidemiol*. 1990 Sep;19(3):559–63.
252. Bodyak N, Ayus JC, Achinger S, Shivalingappa V, Ke Q, Chen Y-S, et al. Activated vitamin D attenuates left ventricular abnormalities induced by dietary sodium in Dahl salt-sensitive animals. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Oct 23;104(43):16810–5.
253. Wu J, Garami M, Cheng T, Gardner DG. 1,25(OH)₂ vitamin D₃ and retinoic acid antagonize endothelin-stimulated hypertrophy of neonatal rat cardiac myocytes. *J Clin Invest*. 1996 Apr 1;97(7):1577–88.
254. Tuñón J, Cristóbal C, Tarín N, Aceña Á, González-Casaus ML, Huelmos A, et al. Coexistence of low vitamin D and high fibroblast growth factor-23 plasma levels predicts an adverse outcome in patients with coronary artery disease. *PLoS One*. 2014 Jan;9(4):e95402.
255. González-Parra E, Aceña Á, Lorenzo Ó, Tarín N, González-Casaus ML, Cristóbal C, et al. Important abnormalities of bone mineral metabolism are present in patients with coronary artery disease with a mild decrease of the estimated glomerular filtration rate. *J Bone Miner Metab*. 2016 Sep 23;34(5):587–98.

REFERENCIAS

256. Serruys PW, Morice M-C, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009 Mar 5;360(10):961–72.
257. Serruys PW, Onuma Y, Garg S, Sarno G, van den Brand M, Kappetein A-P, et al. Assessment of the SYNTAX score in the Syntax study. *EuroIntervention*. 2009 May;5(1):50–6.
258. Farooq V, Vergouwe Y, Généreux P, Bourantas C V, Palmerini T, Caixeta A, et al. Prediction of 1-year mortality in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: validation of the logistic clinical SYNTAX (Synergy Between Percutaneous Coronary Interventions With Taxus and Cardiac Surgery) score. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013 Jul;6(7):737–45.
259. Palmerini T, Genereux P, Caixeta A, Cristea E, Lansky A, Mehran R, et al. Prognostic value of the SYNTAX score in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jun 14;57(24):2389–97.
260. Gu L, Okada Y, Clinton SK, Gerard C, Sukhova GK, Libby P, et al. Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Mol Cell*. 1998 Aug;2(2):275–81.
261. Gosling J, Slaymaker S, Gu L, Tseng S, Zlot CH, Young SG, et al. MCP-1 deficiency reduces susceptibility to atherosclerosis in mice that overexpress human apolipoprotein B. *J Clin Invest*. 1999 Mar;103(6):773–8.
262. Schecter AD, Rollins BJ, Zhang YJ, Charo IF, Fallon JT, Rossikhina M, et al. Tissue factor is induced by monocyte chemoattractant protein-1 in human aortic smooth muscle and THP-1 cells. *J Biol Chem*. 1997 Nov 7;272(45):28568–73.
263. de Lemos JA, Morrow DA, Blazing MA, Jarolim P, Wiviott SD, Sabatine MS, et al. Serial measurement of monocyte chemoattractant protein-1 after acute coronary syndromes: results from the A to Z trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Nov 27;50(22):2117–24.
264. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Dec 18;50(25):2357–68.
265. Burjonrappa SC, Tong AT, Xiao L-C, Johnson MM, Yusuf SW, Lenihan DJ. Cancer patients with markedly elevated B-type natriuretic peptide may not have volume overload. *Am J Clin Oncol*. 2007 Jun;30(3):287–93.
266. Aujollet N, Meyer M, Cailliod R, Combier F, Coignet Y, Campard S, et al. High N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: a biomarker of lung cancer? *Clin Lung Cancer*. 2010 Sep 1;11(5):341–5.
267. Gimeno E, Gómez M, González JR, Comín J, Alvarez-Larrán A, Sánchez-González B, et al. NT-proBNP: a cardiac biomarker to assess prognosis in non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Res*. 2011 Jun;35(6):715–20.
268. Tuñón J, Higuera J, Tarín N, Cristóbal C, Lorenzo Ó, Blanco-Colio L, et al. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Is Associated with a Future Diagnosis of Cancer in Patients with Coronary Artery Disease. *PLoS One*. 2015 Jan;10(6):e0126741.
269. Vesely BA, Song S, Sanchez-Ramos J, Fitz SR, Alli AA, Solivan SM, et al. Five cardiac hormones decrease the number of human small-cell lung cancer cells. *Eur J Clin Invest*. 2005 Jun;35(6):388–98.
270. Manimala NJ, Frost CD, Lane ML, Higuera M, Beg R, Vesely DL. Cardiac hormones target nuclear oncogenes c-Fos and c-Jun in carcinoma cells. *Eur J Clin Invest*. 2013 Nov;43(11):1156–62.

REFERENCIAS

271. Zhang J, Zhao Z, Wang J. Natriuretic peptide receptor A as a novel target for cancer. *World J Surg Oncol*. 2014 Jan;12:174.
272. Hou Z, Lu B, Gao Y, Jiang S, Wang Y, Li W, et al. Prognostic value of coronary CT angiography and calcium score for major adverse cardiac events in outpatients. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012 Oct;5(10):990–9.
273. Mintz GS. Clinical utility of intravascular imaging and physiology in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul 15;64(2):207–22.
274. Taylor EN, Rimm EB, Stampfer MJ, Curhan GC. Plasma fibroblast growth factor 23, parathyroid hormone, phosphorus, and risk of coronary heart disease. *Am Heart J*. 2011 May;161(5):956–62.
275. Watson KE, Abrolat ML, Malone LL, Hoeg JM, Doherty T, Detrano R, et al. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation*. 1997 Sep 16;96(6):1755–60.
276. Syal SK, Kapoor A, Bhatia E, Sinha A, Kumar S, Tewari S, et al. Vitamin D deficiency, coronary artery disease, and endothelial dysfunction: observations from a coronary angiographic study in Indian patients. *J Invasive Cardiol*. 2012 Aug;24(8):385–9.
277. Gonzalez-Parra E, Rojas-Rivera J, Tuñón J, Praga M, Ortiz A, Egido J. Vitamin D receptor activation and cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Dec;27 Suppl 4:iv17–21.
278. de Borst MH, Vervloet MG, ter Wee PM, Navis G. Cross talk between the renin-angiotensin-aldosterone system and vitamin D-FGF-23-klotho in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2011 Sep;22(9):1603–9.
279. Brøndum-Jacobsen P, Benn M, Jensen GB, Nordestgaard BG. 25-hydroxyvitamin d levels and risk of ischemic heart disease, myocardial infarction, and early death: population-based study and meta-analyses of 18 and 17 studies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012 Nov;32(11):2794–802.
280. Wang L, Song Y, Manson JE, Pilz S, März W, Michaëlsson K, et al. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012 Nov;5(6):819–29.
281. Grandi NC, Breitling LP, Brenner H. Vitamin D and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Prev Med (Baltim)*. Jan;51(3–4):228–33.
282. Boles U, Rakhit R, Shiu MF, Patel K, Henein M. Coronary artery ectasia as a culprit for acute myocardial infarction: review of pathophysiology and management. *Anadolu Kardiyol Dergisi/The Anatol J Cardiol*. 2013 Sep 27;13(7):695–701.
283. Hamm CW, Bassand J-P, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevatio. *Eur Heart J*. 2011 Dec;32(23):2999–3054.
284. Balin M, Celik A, Kobat MA. The association between soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 levels and patients with isolated coronary artery ectasia. *J Thromb Thrombolysis*. 2012 Apr;33(3):239–45.
285. Demir M, Demir C, Keçeoğlu S. The relationship between vitamin D deficiency and coronary artery ectasia. *Postępy w Kardiologii interwencyjnej = Adv Interv Cardiol*. 2014 Jan;10(4):238–41.
286. Xiao Y, Peng C, Huang W, Zhang J, Xia M, Zhang Y, et al. Circulating fibroblast growth factor 23 is associated with angiographic severity and extent of

REFERENCIAS

- coronary artery disease. PLoS One. 2013 Jan;8(8):e72545.
287. Boles U, Eriksson P, Zhao Y, Henein MY. Coronary artery ectasia: remains a clinical dilemma. Coron Artery Dis. 2010 Aug;21(5):318–20.

RESEARCH ARTICLE

Plasma Levels of Monocyte Chemoattractant Protein-1, n-Terminal Fragment of Brain Natriuretic Peptide and Calcdiol Are Independently Associated with the Complexity of Coronary Artery Disease

Roberto Martín-Reyes^{1*}, Juan Antonio Franco-Peláez¹, Óscar Lorenzo^{2,3}, María Luisa González-Casaus⁴, Ana María Pello¹, Álvaro Aceña¹, Rocío Carda¹, José Luis Martín-Ventura^{2,3}, Luis Blanco-Colio², María Luisa Martín-Mariscal¹, Juan Martínez-Milla¹, Ricardo Villa-Bellosta², Antonio Piñero¹, Felipe Navarro¹, Jesús Egido^{2,3,5,6}, José Tuñón^{1,2,3}

1 Department of Cardiology, Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain, **2** Laboratory of Vascular Pathology, Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain, **3** Autónoma University, Madrid, Spain, **4** Laboratory of Nephrology and Mineral Metabolism, Hospital Gómez-Ulla, Madrid, Spain, **5** Department of Nephrology, Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain, **6** CIBERDEM, Madrid, Spain

* rmartinreyes@yahoo.es



OPEN ACCESS

Citation: Martín-Reyes R, Franco-Peláez JA, Lorenzo Ó, González-Casaus ML, Pello AM, Aceña Á, et al. (2016) Plasma Levels of Monocyte Chemoattractant Protein-1, n-Terminal Fragment of Brain Natriuretic Peptide and Calcdiol Are Independently Associated with the Complexity of Coronary Artery Disease. PLoS ONE 11(5): e0152816. doi:10.1371/journal.pone.0152816

Editor: Joseph Devaney, Children's National Medical Center, Washington, UNITED STATES

Received: December 21, 2015

Accepted: March 18, 2016

Published: May 12, 2016

Copyright: © 2016 Martín-Reyes et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was supported by grants from Fondo de Investigaciones Sanitarias [PI14/1567, PI14/00386, PIE13/00051], Spanish Society of Cardiology; Spanish Heart Foundation; Instituto de Salud Carlos III FEDER [FJD biobank grant RD09/0076/00101]; and AbbVie Laboratories.

Abstract

Background and Objectives

We investigated the relationship of the Syntax Score (SS) and coronary artery calcification (CAC), with plasma levels of biomarkers related to cardiovascular damage and mineral metabolism, as there is sparse information in this field.

Methods

We studied 270 patients with coronary disease that had an acute coronary syndrome (ACS) six months before. Calcdiol, fibroblast growth factor-23, parathormone, phosphate and monocyte chemoattractant protein-1 [MCP-1], high-sensitivity C-reactive protein, galectin-3, and N-terminal pro-brain natriuretic peptide [NT-proBNP] levels, among other biomarkers, were determined. CAC was assessed by coronary angiogram as low-grade (0–1) and high-grade (2–3) calcification, measured with a semiquantitative scale ranging from 0 (none) to 3 (severe). For the SS study patients were divided in $SS < 14$ and $SS \geq 14$. Multivariate linear and logistic regression analyses were performed.

Results

MCP-1 predicted independently the SS ($RC = 1.73$ [95%CI = 0.08–3.39]; $p = 0.040$), along with NT-proBNP ($RC = 0.17$ [95%CI = 0.05–0.28]; $p = 0.004$), male sex ($RC = 4.15$ [95%CI = 1.47–6.83]; $p = 0.003$), age ($RC = 0.13$ [95%CI = 0.02–0.24]; $p = 0.020$), hypertension ($RC =$

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

3.64, [95%CI = 0.77–6.50]; $p = 0.013$), hyperlipidemia (RC = 2.78, [95%CI = 0.28–5.29]; $p = 0.030$), and statins (RC = 6.12 [95%CI = 1.28–10.96]; $p = 0.013$). Low calcidiol predicted high-grade calcification independently (OR = 0.57 [95% CI = 0.36–0.90]; $p = 0.013$) along with ST-elevation myocardial infarction (OR = 0.38 [95%CI = 0.19–0.78]; $p = 0.006$), diabetes (OR = 2.35 [95%CI = 1.11–4.98]; $p = 0.028$) and age (OR = 1.37 [95%CI = 1.18–1.59]; $p < 0.001$). During follow-up (1.79 [0.94–2.86] years), 27 patients developed ACS, stroke, or transient ischemic attack. A combined score using SS and CAC predicted independently the development of the outcome.

Conclusions

MCP-1 and NT-proBNP are independent predictors of SS, while low calcidiol plasma levels are associated with CAC. More studies are needed to confirm these data.

Introduction

Increased plasma levels of inflammatory biomarkers have been associated with the development of cardiovascular events. In addition to high-sensitivity C-reactive protein [1], enhanced Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) plasma levels have been related with adverse outcomes in patients with coronary artery disease (CAD) [2]. Other biomarkers such as galectin-3 and N-terminal fragment of brain natriuretic peptide (NT-proBNP), have demonstrated to be independent predictors of the development of heart failure and death [2–5].

In addition, low vitamin D plasma levels have been independently associated with coronary artery calcification (CAC), atherosclerosis burden, stroke, hypertension, cardiovascular events, and death [6–8]. Furthermore, other components of mineral metabolism are also associated with an enhanced cardiovascular risk [9]. In this regard, increased fibroblast growth-23 (FGF-23), parathormone (PTH) and phosphate plasma levels have been related with cardiovascular damage [10–15].

The SYNTAX score (SS), was developed as a tool to assess the complexity of coronary lesions in the SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery) study [16–18]. Later, this score was seen also to correlate with clinical outcomes [19].

We have investigated the relationship of the SS and the presence of CAC with plasma levels of the components of mineral metabolism and several biomarkers related to cardiovascular damage such as: MCP-1, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), and soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (sTWEAK), involved in inflammation and atherothrombosis [20–24]; galectin-3, related to thrombosis and heart failure [3,25]; and the inactive N-terminal fragment of brain natriuretic peptide (NT-proBNP), related mainly to heart failure [4,5]. High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) was studied as a reference, given the important amount of information published with this biomarker. In addition, we have assessed the prognostic value of a score combining SS and CAC.

Methods

Patients and Study Design

The research protocol complies with the Declaration of Helsinki and was approved by the ethics committees of the participant hospitals. The Ethics Committee for Clinical Research of the University Hospital Fundación Jiménez Díaz, approved the study. All patients signed

informed consent documents. The Biomarkers in Acute Coronary Syndrome (BACS) and Biomarkers in Acute Myocardial Infarction (BAMI) studies, included patients admitted at four hospitals in the area of Madrid with either non-ST elevation acute coronary syndrome (NSTEMACS) or ST elevation myocardial infarction (STEMI). Detailed inclusion and exclusion criteria have been reported previously [2]. The present paper analyzes data from patients included in the BACS and BAMI studies at one of the four participant hospitals.

Between July 2006 and April 2010, 676 patients were discharged from Fundación Jiménez Díaz with a diagnosis of NSTEMACS or STEMI. Of them, 284 were included in the BACS-BAMI studies. The remaining patients were not included due to: age over 85 years (16.3%), presence of disorders or toxic habits limiting survival (35.8%), impossibility to perform cardiac revascularization (13.5%), coexistence of other significant cardiopathy (5.8%), impossibility to perform follow-up (12.0%), clinical instability beyond the 6th day at the index event (10.1%), refusal to participate in the study (0.9%), death before the second visit (0.3%), and impossibility of the investigators to include them (5.3%). Finally, 14 patients had not coronary angiogram available, leading 270 patients for analysis.

Patients were seen six months later, on an outpatient basis. Plasma was withdrawn and a complete set of clinical variables was recorded. This study reports clinical and analytical findings obtained at this outpatient visit relating them to subsequent follow-up.

Laboratory Determinations

The investigators who performed the analytical studies were unaware of clinical data.

Plasma concentrations of MCP-1, galectin-3, sTWEAK, and NGAL were determined in duplicate using commercially available enzyme-linked immunosorbent assay kits (BMS279/2, BenderMedSystems, Burlingame, California; DCP00, R&D Systems, Minneapolis, Minnesota; BMS2006INST, Bender MedSystems, Burlingame, California; and Kit 036, BioPorto, Gentofte, Denmark, respectively) following the manufacturers' instructions. Intra- and interassay coefficients of variation were 4.6% and 5.9% for MCP-1, 6.2% and 8.3% for galectin-3, 6.1% and 8.1% for sTWEAK, and 5.3% and 7.9% for NGAL, respectively. High-sensitivity C-reactive protein was assessed by latex-enhanced immunoturbidimetry (ADVIA 2400 Chemistry System; Siemens, Munich, Germany) and NT-proBNP by immunoassay (VITROS; Ortho Clinical Diagnostics Raritan, New Jersey). Lipid, glucose, and creatinine levels were determined by standard methods (ADVIA 2400 Chemistry System; Siemens).

Plasma levels of calcidiol (a vitamin D metabolite) were quantified by chemiluminescent immunoassay (CLIA) on the LIAISON XL analyzer (LIAISON 25OH-Vitamin D total Assay DiaSorin, Saluggia, Italy), FGF-23 was measured by an enzyme-linked immunosorbent assay which recognizes epitopes within the carboxyl-terminal portion of FGF-23 (Human FGF-23, C-Term, Immotopics Inc, San Clemente, CA), intact PTH was analyzed by a second-generation automated chemiluminescent method (Elecsys 2010 platform, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) and phosphate was determined by an enzymatic method (Integra 400 analyzer, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany).

Assessment of Syntax Score and Coronary Calcium

SS and CAC were assessed by two interventional cardiologists. SS was calculated using the SS web calculator version 2.11 and CAC was classified from 0 to 3 using a scale where 0 was absence of CAC, 1 mild (radiopacities noted only during the cardiac cycle before contrast injection after carefully examination), 2 moderate (evident radiopacities noted only during the cardiac cycle before contrast injection), and severe (radiopacities noted without cardiac motion before contrast injection generally compromising both sides of the arterial lumen), [26].

To simplify the analysis, a binary calcification (BC) variable (low [0–1] and high [2–3] grade calcification) was created and Kappa coefficient was performed to assess the inter-observer agreement. Finally, to assess the prognostic value of CAC and SS a score combining these two variables was designed. Patients were divided in three groups: Group 0 (SS below the median of global cohort and BC 0–1), Group 1 (SS above or equal the median or BC 2–3) and Group 2 (SS above or equal the median and BC 2–3).

Definition of Events

Patients were considered to present hypertension if they had a history of systolic and/or diastolic pressure equal to or higher than 140 and 90 mm Hg, respectively or if they were taking blood-pressure-lowering drugs for this disorder. Patients with current or past tobacco use were considered smokers. Patients receiving lipid-lowering therapy for this diagnosis and those with fasting lipid levels [LDL cholesterol > 160 mg/dl and/or triglyceride levels > 200 mg/dl] were considered to be diagnosed with dyslipidemia. Finally, patients were considered to be diabetics if they were receiving therapy for the disease or if they had fasting glucose levels > 126 mg/dl.

After the outpatient visit, patients were followed recording the incidence of the outcome composed of NSTEMI, STEMI, and stroke/transient ischemic attack, defined as described previously [2].

Statistical methods

Quantitative data following a normal distribution are presented as mean \pm SD and compared using the Student t-test or ANalysis Of VAriance (ANOVA). Those not normally distributed are displayed as median (interquartile range) and compared using the Mann-Whitney test. Qualitative variables are displayed as percentages and compared using chi-square or Fisher's exact test when appropriate.

All variables were analyzed by linear regression taking the presence of SS as dependent variable, and by binary logistic regression taking CAC as dependent variable. Thereafter, we constructed a multivariate model including all variables that had a level of significance $p < 0.2$ at univariate analyses. The final model included all variables with $p < 0.05$.

Survival-free of outcome curves were traced with the Kaplan-Maier method and groups were compared with the log-rank test. Cox proportional hazards model was used with forward stepwise selection to assess the variables associated with the outcome. All the variables with $p < 0.2$ were included into the multivariate model. This multivariate analysis was done with the backward step method.

Analyses were performed with SPSS 19.0 (SPSS Inc., New York), and were considered significant when $p < 0.05$ (two-tailed).

Results

Baseline characteristics, clinical variables and plasma biomarkers levels are listed in [Table 1](#). Stratification by age showed that MCP-1, Galectin-3, NT-proBNP, NGAL, and PTH plasma levels increased along with age ([S1 Table](#)). Women were older than men [(71.5 (59.0–80.0) vs 62.0 (52.2–74.7) years; $p < 0.001$)] and had higher plasma levels of Galectin-3, PTH, and phosphate ([S1 Table](#)).

Biomarkers associated with a high Syntax Score

Median SS was 14 (7–23). There were 198 cases with a SS 0–22, 50 with 23–32 and 22 with ≥ 33 . For descriptive purposes we divided the total population into two similar groups according to

Table 1. Baseline characteristics, clinical variables and plasma biomarkers levels.

Variable	Total population (N = 270)	SS (<14)131 patients	SS (≥14)139 patients	p value	BC (0–1)219 patients	BC (2–3)51 patients	p value
Age (yrs)	65.0 (54.0–76.0)	63.0 (51.0–73.0)	71.0 (58.0–78.0)	<0.001	63.0 (52.0–75.0)	76 (62.0–81.0)	<0.001
Men	180 (66.7%)	79 (60.3%)	101 (72.7%)	0.031	150 (68.5%)	30 (58.8%)	0.193
Body mass index (kg/m ²)	27.9 (25.5–30.9)	28.2 (25.7–31.6)	27.7 (25.0–30.1)	0.345	28.1 (25.6–31.0)	27.3 (24.2–30.0)	0.283
Diabetes mellitus	56 (20.7%)	22 (16.8%)	34 (24.5%)	0.119	40 (18.3%)	16 (31.4%)	0.045
Smoker (present or former)	186 (68.9%)	91 (69.5%)	95 (68.3%)	0.842	155 (70.8%)	31 (60.8%)	0.172
Hypertension	189 (70%)	80 (61.1%)	109 (78.4%)	0.002	148 (67.6%)	41 (80.4%)	0.063
Dyslipidemia	135 (50%)	61 (46.6%)	74 (53.2%)	0.273	111 (50.7%)	24 (47.1%)	0.641
Peripheral artery disease	4 (1.5%)	0 (0%)	4 (2.9%)	0.123	1 (0.5%)	3 (5.9%)	0.022
Cerebrovascular events	15 (5.6%)	4 (3.1%)	11 (7.9%)	0.075	10 (4.6%)	5 (9.8%)	0.170
Atrial fibrillation	17 (6.3%)	8 (6.1%)	9 (6.5%)	0.901	13 (5.9%)	4 (7.8%)	0.537
LV ejection fraction <40%	60.0% (50.0–67.0)	60.0% (52.0–69.0)	59.0% (45.0–65.5)	0.013	60.0 (50.0–68.0)	60.0 (45.0–66.0)	0.557
ASA	246 (91.1%)	123 (93.9%)	123 (88.5%)	0.115	202 (92.2%)	44 (86.3%)	0.179
Clopidogrel	202 (74.8%)	95 (72.5%)	107 (77.0%)	0.399	163 (74.4%)	39 (76.5%)	0.761
Acenocumarol	16 (5.9%)	6 (4.6%)	10 (7.2%)	0.360	13 (5.9%)	3 (5.9%)	1.000
Statins	251 (93%)	120 (91.6%)	131 (94.2%)	0.396	202 (92.2%)	49 (96.1%)	0.543
ACEI	187 (69.3%)	93 (71.0%)	94 (67.6%)	0.549	157 (71.7%)	30 (58.8%)	0.079
ARB	57 (21.1%)	23 (17.6%)	34 (24.5%)	0.164	46 (21.0%)	11 (21.6%)	0.929
β-Blockers	191 (70.7%)	90 (68.7%)	101 (72.7%)	0.475	154 (70.3%)	37 (72.5%)	0.751
STEMI*	126 (46.7%)	59 (45.0%)	67 (48.2%)	0.603	111 (50.7%)	15 (29.4%)	0.005
SYNTAX score*	14.0 (7.0–23.0)	6.5 (3.0–10.0)	23.0 (17.5–28.0)	<0.001	12.0 (6.0–21.5)	22.0 (16.0–33.0)	<0.001
BC (0–1) %/ BC (2–3) %	81.1/18.9	93.1/6.9	69.8/30.2	<0.001	-----	-----	-----
Complete revascularization*	189 (70%)	107 (81.7%)	82 (59.0%)	<0.001	160 (73.1%)	29 (56.9%)	0.027
LDL cholesterol (mg/dl)	75.5 (61.0–94.0)	77.0 (64.0–95.0)	74.0 (59.0–93.0)	0.338	76.0 (61.0–93.0)	74.0 (61.0–101.0)	0.862
HDL cholesterol (mg/dl)	44.0 (36.0–51.0)	45.0 (36.0–56.0)	43.0 (37.0–47.0)	0.077	44.0 (36.0–51.0)	44.0 (38.0–50.0)	0.575
Triglycerides (mg/dl)	102.0 (74.7–139.2)	97.0 (75.0–132.0)	107.0 (74.0–150.0)	0.238	101.0 (76.0–142.0)	109.0 (65.0–138.0)	0.666
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	75.2 (60.1–87.4)	80.3 (65.3–91.7)	70.0 (56.0–83.1)	<0.001	76.7 (62.3–89.9)	66.4 (51.1–82.0)	0.010
hsCRP (mg/L)	1.7 (0.7–3.7)	1.6 (0.6–3.4)	1.8 (0.8–4.1)	0.271	1.8 (0.7–3.8)	1.4 (0.7–3.6)	0.601
MCP-1 (pg/ml)	142.4 (112.2–179.2)	130.5 (109.0–165.6)	153.7 (119.8–188.1)	0.001	137.0 (110.1–176.5)	165.6 (128.1–197.0)	0.005
Galectin-3 (ng/ml)	8.6 (7.2–10.0)	8.3 (7.2–9.7)	8.7 (7.2–10.6)	0.058	8.4 (7.0–9.8)	9.0 (7.5–10.5)	0.078
NT-proBNP (pg/ml)	209.5 (99.5–521.0)	151.0 (85.4–289.0)	343.0 (125.0–848.0)	<0.001	167.0 (88.7–450.0)	387 (176.0–860.0)	0.001
NGAL (ng/ml)	165.2 (127.3–219.2)	153.9 (119.5–202.6)	178.4 (131.0–238.8)	0.002	156.5 (121.7–213.8)	195.9 (161.5–247.6)	0.002
sTWEAK (pg/ml)	198.0 (159.4–249.2)	200.3 (160.9–267.2)	196.7 (156.2–244.7)	0.245	201.5 (157.3–264.8)	193.7 (167.8–228.8)	0.283
PTH (pg/ml)	65.1 (49.5–84.2)	60.8 (47.4–81.1)	68.7 (51.1–90.9)	0.039	63.3 (48.9–82.5)	71.7 (51.3–96.0)	0.037
Phosphate (mg/dl)	3.3 (2.9–3.6)	3.3 (3.0–3.7)	3.2 (2.8–3.6)	0.133	3.2 (2.9–3.6)	3.3 (3.0–3.7)	0.317
AP (U/l)	75 (61.5–92.5)	76 (62.7–93)	74 (61–92)	0.747	74 (61–92)	79 (64–96)	0.544
FGF-23 (RU/ml)	68.1 (54.4–88.8)	67.0 (54.7–86.8)	69.3 (54.4–92.9)	0.650	67.0 (52.3–87.2)	72.0 (13.0–25.8)	0.124
Calcidiol (ng/ml)	18.4 (12.5–24.9)	18.8 (13.0–25.8)	16.5 (11.7–24.0)	0.134	18.8 (13.0–25.8)	14.6 (10.2–20.9)	0.007

Quantitative data following a normal distribution are presented as mean (standard deviation [SD]) and those not normally distributed are displayed as median (interquartile range). LV: left ventricle, ASA: Acetylsalicylic acid, ACEI: Angiotensin-converting enzyme inhibitors, ARB: Angiotensin-receptor blockers, STEMI: ST-elevation myocardial infarction, BC: Binary Calcification, LDL: Low-density lipoprotein, HDL: High-density lipoprotein. eGFR: Glomerular Filtration Rate as estimated by CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), Hs-CRP: High-sensitivity C-reactive protein, MCP-1: Monocyte chemoattractant protein-1. NGAL: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin. sTWEAK: Soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis, PTH: Parathormone, AP: Alkaline Phosphatase. FGF-23: Fibroblast growth factor-23.

* Data related to the previous acute coronary syndrome

doi:10.1371/journal.pone.0152816.t001

Table 2. Multivariate regression analysis showing the variables independently associated with SS and CAC.

SS as dependent variable	Regression Coefficient	95% CI Lower	Upper	P
Age (yrs)*	0.13	0.02	0.24	0.020
Men	4.15	1.47	6.83	0.003
Hypertension	3.64	0.77	6.50	0.013
Hyperlipidemia	2.78	0.28	5.29	0.030
MCP-1**	1.73	0.08	3.39	0.040
NT-ProBNP***	0.17	0.05	0.28	0.004
Statins	6.12	1.28	10.96	0.013
CAC as dependent variable	Odds Ratio	95% CI Lower	Upper	P
Age (yrs)*	1.37	1.18	1.59	<0.001
Diabetes Mellitus	2.35	1.11	4.98	0.028
STEMI	0.38	0.19	0.78	0.006
Calcidiol****	0.57	0.36	0.90	0.013

Abbreviations: SS: Syntax Score, CAC: Coronary artery calcification, CI: Confidence interval, other abbreviations as for [Table 1](#).

* Age: RC or OR for each increase of 5 years.

** MCP-1: RC for each increase of 50 pg/mL.

*** NT-proBNP: RC for each increase of 100 pg/mL.

**** Calcidiol: OR for each increase of 10 ng/mL.

doi:10.1371/journal.pone.0152816.t002

the median: SS<14 (131 patients) and SS≥14 (139 patients). [S2 Table](#) shows the results of the univariate analysis.

At multivariate regression analysis ([Table 2](#)), MCP-1 was an independent predictor of SS (RC [Regression Coefficient] = 1.73 for each increase of 50 pg/mL, [95%CI = 0.08–3.39]; p = 0.040) along with NT-proBNP (RC = 0.17 for each increase of 100 pg/mL, [95% CI = 0.05–0.28]; p = 0.004), male sex (RC = 4.15 [95%CI = 1.47–6.83]; p = 0.003), age (RC = 0.13 for each increase of 5 years, [95%CI = 0.02–0.24]; p = 0.020), hypertension (RC = 3.64 [95%CI = 0.77–6.50]; p = 0.013), hyperlipidemia (RC = 2.78 [95%CI = 0.28–5.29]; p = 0.030) and statins (RC = 6.12 [95%CI = 1.28–10.96]; p = 0.013).

Predictors of coronary calcification

Fifty-one patients (18.9%) had high grade BC (2–3). The kappa coefficient for inter-observer agreement was 0.783. [S3 Table](#) displays the results of the univariate logistic regression analysis.

At multivariate regression analysis ([Table 2](#)), calcidiol was the only biomarker that was shown to be an independent predictor of BC (OR [Odds Ratio] = 0.57 for each increase of 10 ng/mL, [95%CI = 0.36–0.90]; p = 0.013). Other independent predictors were STEMI (OR = 0.38, [95%CI = 0.19–0.78]; p = 0.006), diabetes (OR = 2.35, [95%CI = 1.11–4.98]; p = 0.028) and age (OR = 1.37 for each increase of 5 years, [95%CI = 1.18–1.59]; p<0.001).

Prognostic Value of a combined SS and calcium score

Patients were divided in three groups according to a combined score including SS and BC, as explained previously. The distribution of clinical variables across the different subgroups is shown in [Table 3](#).

During a median follow-up of 1.79 (0.94–2.86) years, a total of 27 patients reached the outcome. Group 0 (122 patients): 8 events (6.6%), Group 1 (106 patients): 9 events (8.5%), and

Table 3. Distribution of clinical variables across the different subgroups according to the combined Syntax Score and Calcium Score.

Variable	Total population (N = 270)	Group 0 (SS<14 and BC 0–1) (N = 122)	Group 1 (SS ≥14 or BC 2–3) (N = 106)	Group 2 (SS ≥14 and BC 2–3)(N = 42)	P value
Age (yrs)	65.0 (54.0–76.0)	62 (51–73)	66.5 (55–77)	76.5 (65–81)	0.001
Men	66.7%	60.7%	76.4%	59.5%	0.441
Body mass index (kg/m ²)	27.9 (25.5–30.9)	28.5 (25.8–31.7)	27.7 (25.1–30.2)	27.7 (24.6–30.1)	0.352
Diabetes mellitus	20.7%	15.6%	22.6%	31%	0.028
Smoker (present or former)	68.9%	70.5%	69.8%	61.9%	0.375
Hypertension	70%	59%	79.1%	78.6%	0.002
LV ejection fraction <40%	60.0% (50.0–67.0)	60.0% (52.0–70.0)	57.0% (46.0–64)	60% (45–67)	0.017
ASA	91.1%	95.9%	85.8%	90.5%	0.025
Clopidogrel	74.8%	71.3%	79.2%	73.8%	0.383
Acenocumarol	5.9%	7.9%	6.6%	7.1%	0.811
Statins	93%	91.8%	92.5%	97.6%	0.351
β-Blockers	70.7%	68.9%	71.7%	73.8%	0.802
STEMI	46.7%	45.1%	56.6%	26.2%	0.030
Complete revascularization	70%	81.1%	65.1%	50%	0.001
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	75.2 (60.1–87.4)	80.5 (66.6–91.8)	71.9 (57.4–85.2)	66.3 (52.2–80.5)	0.001

Abbreviations, as for [Table 1](#).

doi:10.1371/journal.pone.0152816.t003

Group 2 (42 patients): 10 events: (23.8%). Kaplan-Maier curves show that patients from group 2 had a lower event-free survival ($p = 0.001$) ([Fig 1](#)) than the other two groups.

[S4 Table](#) displays the results of the univariate Cox regression analysis.

At multivariate analysis, we found that the only independent predictors were the combined variable of SS and CC (HR [Hazard Ratio] (group 2 vs. group 0) = 4.83 [95%CI = 1.90–12.27]; $p = 0.001$; HR (group 1 vs. group 0) = 1.35 [95%CI = 0.51–3.62]; $p = 0.549$; HR (group 2 vs. group 1) = 3.57 [95%CI = 1.40–9.08]; $p = 0.008$) and body-mass index (HR = 1.08 [95%CI = 1.01–1.15] for each increase of 1 kg/m², $p = 0.041$). None of the biomarkers studied in our work were found to be independent predictors of outcomes.

Discussion

MCP-1 and NT-proBNP as predictors of the complexity of CAD

The SS is a scoring system that ranks the complexity of the coronary anatomy and is useful to make decisions regarding coronary revascularization [16,18,27], having also prognostic ability [18,19,28]. This makes sense, as the SS takes into account the number, extension, and severity of lesions, and the existence of thrombus or collateral vessels and if the lesion is located in tortuous vessel areas [27]. Then, it adds a lot of characteristics to the simple definition of the number of diseased vessels that are related with the severity of CAD, and with the probability of receiving an adequate revascularization.

In our paper we demonstrate, for the first time, that high MCP-1 levels predict independently the existence of a high SS. This is a chemokine that plays a key role in the recruitment of

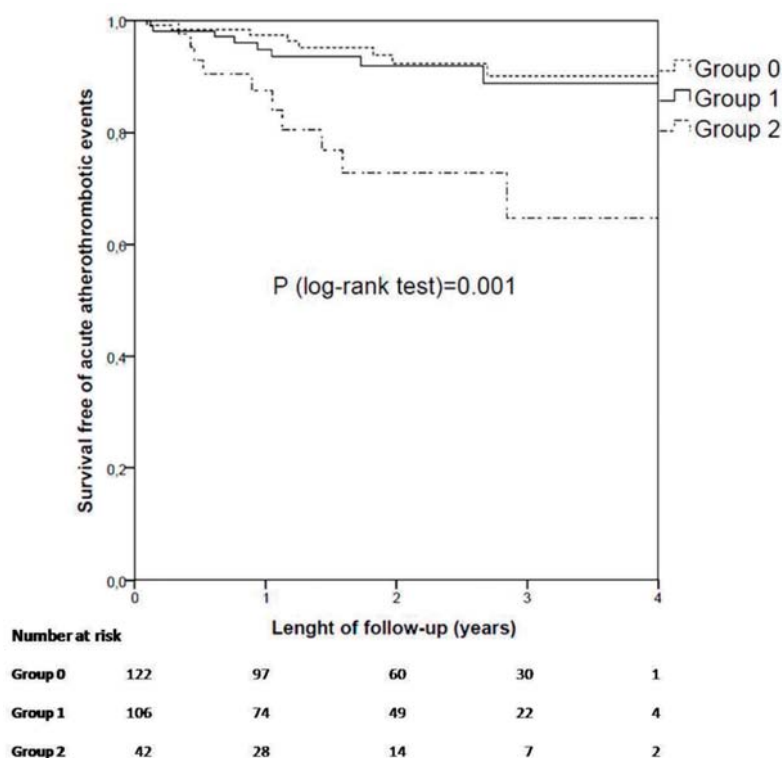


Fig 1. Kaplan-Meier curves showing time to outcome according to the combined syntax and calcium score.

doi:10.1371/journal.pone.0152816.g001

monocytes into the vascular wall during atherogenesis [20,21]. In fact, we have demonstrated that drugs that interfere with the progression of atherosclerosis, such as statins and angiotensin-converting enzyme inhibitors, decrease the expression of this chemokine [29,30]. Even more, MCP-1 may have procoagulant properties [31]. In accordance with this, MCP-1 plasma levels predict the risk of cardiovascular events in patients with stable CAD [2] and acute coronary syndrome [32,33]. Therefore, the ability of MCP-1 to predict the complexity of CAD fits with its known properties.

On the other hand, increased NT-proBNP plasma levels were also independent predictors of a high SS, even after controlling for the existence of important left ventricular dysfunction in the multivariate analysis. In this case, the potential mechanism of this association is not clear. However, NT-proBNP may have unexpected roles. In this regard, although initially described in the brain, it is now known to be secreted by the ventricular myocardium [5], and it is being used for the diagnosis of heart failure [4,5], having also prognostic value in patients with cardiovascular disease [2]. More recently, NT-proBNP levels have been shown to increase in patients with cancer [34–37]. Given that natriuretic peptides have been shown to have antiproliferative effects [38–40] it has been hypothesized that NT-proBNP plasma levels could increase in response to the excessive cell proliferation present in cancer [37]. Then, the possibility exists that NT-proBNP plasma levels could also increase in response to the cell proliferation present in atherosclerosis, and that theoretically should be especially important in cases of extensive and severe CAD. Nevertheless, more research is needed to elucidate the link between natriuretic peptides and the existence of a high SS.

Finally, there was a positive association between statin therapy and SS. However, this was an observational study and the therapy with statins recorded reflects the treatment given to the patients after the coronary angiogram, not in the previous years where the complexity of CAD was established. Thus, we estimated that this fact simply suggests that patients with more severe CAD were receiving statins more often.

Low levels of calcidiol predict the existence of high-grade calcification in CAD

CAC is known as sub-clinical atherosclerosis, and has prognostic implications [41]. Moreover, severe CAC limits stent expansion, a fact that can be associated with restenosis and stent thrombosis [42].

In the last years there has been growing interest in the relationship of mineral metabolism with cardiovascular disease. Classically, mineral metabolism has been related to chronic kidney disease. In this regard, when kidneys begin to fail, phosphate excretion decreases, and increased phosphatemia may be associated to cardiovascular damage [13]. To compensate this, there is an increase in plasma levels of FGF-23 and PTH, which promote phosphaturia [10]. However, enhanced FGF-23 and PTH levels may also favor vascular damage, and left ventricular hypertrophy [10–15]. In addition, FGF-23 decreases vitamin D availability by both increasing its catabolism and diminishing its synthesis [10]. Low levels of vitamin D may lead to endothelial dysfunction, inflammation, activation of the renin-angiotensin system, vascular smooth muscle cell proliferation and CAC [6–14,43–45]. In accordance with this, low vitamin D levels have been associated with a high risk of cardiovascular disease and cardiovascular death in patients with and without cardiovascular disease at baseline [15,46–48].

Although low vitamin D levels are characteristic of chronic kidney disease, we have described recently that more than 50% of patients with CAD present low levels of calcidiol, a metabolite of vitamin D, in the presence of average estimated glomerular filtration rate [15]. Even more, low calcidiol levels and other abnormalities of mineral metabolism were evident in the presence of mild decreases in estimated glomerular filtration rate.

In our study, low calcidiol levels were independently associated with high grade CAC. This could play an important role in the higher incidence of adverse outcomes seen in patients with low calcidiol levels. Accordingly, Watson et al found an inverse relationship between 1,25-vitamin D plasma levels and CAC [7]. However, they studied patients at high risk of CAD in primary prevention. We have confirmed these findings in patients with CAD. Moreover, we performed a complete study of mineral metabolism including FGF-23, PTH, alkaline phosphatase, and phosphate plasma levels. Interestingly, the inverse association between vitamin D and CAC was evident despite controlling for levels of all these molecules. This suggests that vitamin D may have a beneficial effect on the process of coronary calcification that may be independent of other abnormalities of mineral metabolism.

Prognostic value of a score combining CAC and SS

The SS and CAC are two variables related with the extent and severity of the CAD. Even more, they have been shown to predict clinical events [19,28,41]. Our study suggests that a scale combining SS and BC outperforms these isolated scores. Of interest, this finding was obtained after controlling for a large set of clinical variables and more important, biomarkers that have been shown previously to have a good prognostic value, such as MCP-1 and NT-proBNP [2,32,33]. Thus, this finding should be tested in future studies involving larger populations as these biomarkers could be acting as surrogates of the coronary anatomy complexity. So, it could be more effective to use this score than performing biomarker determinations.

Limitations

Plasma determination was performed six months after coronary angiogram was carried out. Nevertheless, the development of CAC and of complex coronary lesions is a chronic process. Analyzing data in the setting of the previous acute coronary syndromes, could have given confounding results, as biomarker levels may change in the acute episode. Thus, studying biomarkers with the patients in a stable situation may give a more accurate idea of their chronic levels. The therapy used in these patients could theoretically influence levels of the biomarkers studied. However, we have taken this into account in our analyses, and there was no influence of the treatment used.

Finally, given the limited sample size and number of events, these results should be confirmed in future studies.

Conclusions

Increased MCP-1 and NT-proBNP plasma levels are independently associated with high SS. In addition, low calcidiol levels are related to high grade CAC, even when other components of mineral metabolism are taken into account. Although the relationship between inflammation and atherosclerosis is clear, more work is needed to ascertain the cause of the possible relationship of NT-proBNP with a high SS. Finally, a score combining CAC and SS, but not the biomarkers studied, has independent prognostic value. Thus, coronary anatomy should be taken in consideration in future biomarkers studies to rule out the possibility that the predictive value of these molecules could be a surrogate of the existence of complex coronary lesions.

Appendix

The following persons participated in blood extraction, plasma isolation, biobank organization or occasional patient recruitment: Pedro Almeida, MD, PhD, Javier Higuera, MD PhD, Rosario De Nicolás, LT, Dolores Asensio, MD, Pilar Jiménez-Caballero, RN, Marta Hernán-Bru, RN, Esmeralda Serrano-Blázquez, RN, Ana Encinas-Pastor, RN, Arantxa Garcíandia, RN, Consuelo Ceballos, RN, Belén Arribas, RN and José De la Paz, LT.

Supporting Information

S1 Table. Levels of the different biomarkers distributed by age and sex.
(DOCX)

S2 Table. Univariate linear regression analysis for prediction of Syntax Score.
(DOCX)

S3 Table. Univariate logistic regression analysis for prediction of Coronary Artery Calcification.
(DOCX)

S4 Table. Univariate Cox regression analysis for prediction of AAE.
(DOC)

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: RMR JAFP. Analyzed the data: RMR JAFP JT. Wrote the paper: RMR JAFP ÓL MLGC AMP ÁA RC JLMV LBC MLMM JMM RVB AP FN JE JT.

References

- Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 Jan 6 [cited 2015 Jul 23]; 352(1):20–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15635109> PMID: 15635109
- Tuñón J, Blanco-Colio L, Cristóbal C, Tarín N, Higuera J, Huelmos A, et al. Usefulness of a combination of monocyte chemoattractant protein-1, galectin-3, and N-terminal probrain natriuretic peptide to predict cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* [Internet]. 2014 Feb 1 [cited 2015 Jul 17]; 113(3):434–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24295549> doi: 10.1016/j.amjcard.2013.10.012 PMID: 24295549
- Lok DJA, Van Der Meer P, de la Porte PWB-A, Lipsic E, Van Wijngaarden J, Hillege HL, et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. *Clin Res Cardiol* [Internet]. 2010 May [cited 2015 Apr 1]; 99(5):323–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2858799&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> doi: 10.1007/s00392-010-0125-y PMID: 20130888
- Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* [Internet]. 2002 Jul 18 [cited 2015 Aug 9]; 347(3):161–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12124404> PMID: 12124404
- Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2007 Dec 18 [cited 2015 Aug 4]; 50(25):2357–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18154959> PMID: 18154959
- Lavie CJ, Lee JH, Milani R V. Vitamin D and cardiovascular disease will it live up to its hype? *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2011 Oct 4 [cited 2015 Jun 19]; 58(15):1547–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21958881> doi: 10.1016/j.jacc.2011.07.008 PMID: 21958881
- Watson KE, Abrolat ML, Malone LL, Hoeg JM, Doherty T, Detrano R, et al. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation* [Internet]. 1997 Sep 16 [cited 2015 Jun 25]; 96(6):1755–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9323058> PMID: 9323058
- Scragg R, Jackson R, Holdaway IM, Lim T, Beaglehole R. Myocardial infarction is inversely associated with plasma 25-hydroxyvitamin D3 levels: a community-based study. *Int J Epidemiol* [Internet]. 1990 Sep [cited 2015 Jul 17]; 19(3):559–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2262248> PMID: 2262248
- Soni SS, Ronco C, Katz N, Cruz DN. Early diagnosis of acute kidney injury: the promise of novel biomarkers. *Blood Purif* [Internet]. 2009 Jan [cited 2015 Jul 3]; 28(3):165–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19590184> doi: 10.1159/000227785 PMID: 19590184
- Wolf M. Forging forward with 10 burning questions on FGF23 in kidney disease. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2010 Sep [cited 2015 Aug 10]; 21(9):1427–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20507943> doi: 10.1681/ASN.2009121293 PMID: 20507943
- Faul C, Amaral AP, Oskouei B, Hu M-C, Sloan A, Isakova T, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* [Internet]. 2011 Nov [cited 2015 Jul 1]; 121(11):4393–408. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3204831&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> doi: 10.1172/JCI46122 PMID: 21985788
- Parker BD, Schurgers LJ, Brandenburg VM, Christenson RH, Vermeer C, Ketteler M, et al. The associations of fibroblast growth factor 23 and uncarboxylated matrix Gla protein with mortality in coronary artery disease: the Heart and Soul Study. *Ann Intern Med* [Internet]. 2010 May 18 [cited 2015 Jul 17]; 152(10):640–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3079370&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> doi: 10.7326/0003-4819-152-10-201005180-00004 PMID: 20479029
- Gonzalez-Parra E, Tuñón J, Egido J, Ortiz A. Phosphate: a stealthier killer than previously thought? *Cardiovasc Pathol* [Internet]. Jan [cited 2015 Aug 10]; 21(5):372–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22425627> doi: 10.1016/j.carpath.2012.02.008 PMID: 22425627
- Taylor EN, Rimm EB, Stampfer MJ, Curhan GC. Plasma fibroblast growth factor 23, parathyroid hormone, phosphorus, and risk of coronary heart disease. *Am Heart J* [Internet]. 2011 May [cited 2015 Aug 10]; 161(5):956–62. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3095912&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> doi: 10.1016/j.ahj.2011.02.012 PMID: 21570529
- Tuñón J, Cristóbal C, Tarín N, Aceña Á, González-Casas ML, Huelmos A, et al. Coexistence of low vitamin D and high fibroblast growth factor-23 plasma levels predicts an adverse outcome in patients with coronary artery disease. *PLoS One* [Internet]. 2014 Jan [cited 2015 Jul 17]; 9(4):e95402. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3991663&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> doi: 10.1371/journal.pone.0095402 PMID: 24748388
- Serruys PW, Morice M-C, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J*

ANEXO: Publicaciones derivadas de esta Tesis doctoral

- Med [Internet]. 2009 Mar 5 [cited 2015 May 24]; 360(10):961–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19228612> doi: [10.1056/NEJMoa0804626](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804626) PMID: [19228612](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19228612/)
17. Ong ATL, Serruys PW, Mohr FW, Morice M-C, Kappetein AP, Holmes DR, et al. The SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery (SYNTAX) study: design, rationale, and run-in phase. *Am Heart J* [Internet]. 2006 Jun [cited 2015 Jul 17]; 151(6):194–204. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16781219> PMID: [16781219](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16781219/)
 18. Sianos G, Morel M-A, Kappetein AP, Morice M-C, Colombo A, Dawkins K, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention* [Internet]. 2005 Aug [cited 2015 May 4]; 1(2):219–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19758907> PMID: [19758907](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19758907/)
 19. Farooq V, Vergouwe Y, G  n  reux P, Bourantas C V, Palmerini T, Caixeta A, et al. Prediction of 1-year mortality in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: validation of the logistic clinical SYNTAX (Synergy Between Percutaneous Coronary Interventions With Taxus and Cardiac Surgery) score. *JACC Cardiovasc Interv* [Internet]. 2013 Jul [cited 2015 Jul 17]; 6(7):737–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23866185> doi: [10.1016/j.jcin.2013.04.004](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2013.04.004) PMID: [23866185](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23866185/)
 20. Gu L, Okada Y, Clinton SK, Gerard C, Sukhova GK, Libby P, et al. Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Mol Cell* [Internet]. 1998 Aug [cited 2015 Jun 22]; 2(2):275–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9734366> PMID: [9734366](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9734366/)
 21. Gosling J, Slaymaker S, Gu L, Tseng S, Zlot CH, Young SG, et al. MCP-1 deficiency reduces susceptibility to atherosclerosis in mice that overexpress human apolipoprotein B. *J Clin Invest* [Internet]. 1999 Mar [cited 2015 Jul 17]; 103(6):773–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=408147&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> PMID: [10079097](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10079097/)
 22. Blanco-Colio LM, Martín-Ventura JL, Mu    z-García B, Orbe J, Páramo JA, Michel J-B, et al. Identification of soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (sTWEAK) as a possible biomarker of subclinical atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2007 Apr [cited 2015 Jul 17]; 27(4):916–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17272745> PMID: [17272745](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17272745/)
 23. Ramos-Mozo P, Madrigal-Matute J, Vega de Ceniga M, Blanco-Colio LM, Meilhac O, Feldman L, et al. Increased plasma levels of NGAL, a marker of neutrophil activation, in patients with abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis* [Internet]. 2012 Feb [cited 2015 Jul 17]; 220(2):552–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22169111> doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2011.11.023](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.11.023) PMID: [22169111](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22169111/)
 24. Yndestad A, Landrø L, Ueland T, Dahl CP, Flo TH, Vinge LE, et al. Increased systemic and myocardial expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in clinical and experimental heart failure. *Eur Heart J* [Internet]. 2009 May [cited 2015 Jun 21]; 30(10):1229–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19329498> doi: [10.1093/eurheartj/ehp088](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp088) PMID: [19329498](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19329498/)
 25. Dumic J, Dabelic S, Fl  gel M. Galectin-3: an open-ended story. *Biochim Biophys Acta* [Internet]. 2006 Apr [cited 2015 Jun 2]; 1760(4):616–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16478649> PMID: [16478649](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16478649/)
 26. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Chuang YC, et al. Patterns of calcification in coronary artery disease. A statistical analysis of intravascular ultrasound and coronary angiography in 1155 lesions. *Circulation* [Internet]. 1995 Apr 1 [cited 2015 Aug 10]; 91(7):1959–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7895353> PMID: [7895353](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7895353/)
 27. Serruys PW, Onuma Y, Garg S, Sarno G, van den Brand M, Kappetein A-P, et al. Assessment of the SYNTAX score in the Syntax study. *EuroIntervention* [Internet]. 2009 May [cited 2015 Jul 17]; 5(1):50–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19577983> PMID: [19577983](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19577983/)
 28. Palmerini T, Genereux P, Caixeta A, Cristea E, Lansky A, Mehran R, et al. Prognostic value of the SYNTAX score in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2011 Jun 14 [cited 2015 Jul 17]; 57(24):2389–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21658558> doi: [10.1016/j.jacc.2011.02.032](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.02.032) PMID: [21658558](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21658558/)
 29. Hernández-Presa M, Bustos C, Ortego M, Tu    n J, Renedo G, Ruiz-Ortega M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition prevents arterial nuclear factor-kappa B activation, monocyte chemoattractant protein-1 expression, and macrophage infiltration in a rabbit model of early accelerated atherosclerosis. *Circulation* [Internet]. 1997 Mar 18 [cited 2015 Jul 17]; 95(6):1532–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9118522> PMID: [9118522](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9118522/)
 30. Bustos C, Hernández-Presa MA, Ortego M, Tu    n J, Ortega L, Pérez F, et al. HMG-CoA reductase inhibition by atorvastatin reduces neointimal inflammation in a rabbit model of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1998 Dec [cited 2015 Jul 17]; 32(7):2057–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9857893> PMID: [9857893](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9857893/)

ANEXO: Publicaciones derivadas de esta Tesis doctoral

31. Schecter AD, Rollins BJ, Zhang YJ, Charo IF, Fallon JT, Rossikhina M, et al. Tissue factor is induced by monocyte chemoattractant protein-1 in human aortic smooth muscle and THP-1 cells. *J Biol Chem* [Internet]. 1997 Nov 7 [cited 2015 Jul 17]; 272(45):28568–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9353321> PMID: 9353321
32. De Lemos JA, Morrow DA, Blazing MA, Jarolim P, Wiviott SD, Sabatine MS, et al. Serial measurement of monocyte chemoattractant protein-1 after acute coronary syndromes: results from the A to Z trial. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2007 Nov 27 [cited 2015 Jul 17]; 50(22):2117–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18036447> PMID: 18036447
33. De Lemos JA, Morrow DA, Sabatine MS, Murphy SA, Gibson CM, Antman EM, et al. Association between plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1 and long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* [Internet]. 2003 Feb 11 [cited 2015 Jul 17]; 107(5):690–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12578870> PMID: 12578870
34. Burjonrappa SC, Tong AT, Xiao L-C, Johnson MM, Yusuf SW, Lenihan DJ. Cancer patients with markedly elevated B-type natriuretic peptide may not have volume overload. *Am J Clin Oncol* [Internet]. 2007 Jun [cited 2015 Aug 10]; 30(3):287–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17551307> PMID: 17551307
35. Aujollet N, Meyer M, Cailliod R, Combier F, Coignet Y, Campard S, et al. High N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: a biomarker of lung cancer? *Clin Lung Cancer* [Internet]. 2010 Sep 1 [cited 2015 Aug 10]; 11(5):341–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20837460> doi: 10.3816/CLC.2010.n.043 PMID: 20837460
36. Gimeno E, Gómez M, González JR, Comín J, Alvarez-Larrán A, Sánchez-González B, et al. NT-proBNP: a cardiac biomarker to assess prognosis in non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Res* [Internet]. 2011 Jun [cited 2015 Aug 10]; 35(6):715–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21333352> doi: 10.1016/j.leukres.2011.01.018 PMID: 21333352
37. Tuñón J, Higuera J, Tarín N, Cristóbal C, Lorenzo Ó, Blanco-Colio L, et al. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Is Associated with a Future Diagnosis of Cancer in Patients with Coronary Artery Disease. *PLoS One* [Internet]. 2015 Jan [cited 2015 Aug 10]; 10(6):e0126741. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4457823&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> doi: 10.1371/journal.pone.0126741 PMID: 26046344
38. Vesely BA, Song S, Sanchez-Ramos J, Fitz SR, Alli AA, Solivan SM, et al. Five cardiac hormones decrease the number of human small-cell lung cancer cells. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 2005 Jun [cited 2015 Aug 10]; 35(6):388–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15948900> PMID: 15948900
39. Manimala NJ, Frost CD, Lane ML, Higuera M, Beg R, Vesely DL. Cardiac hormones target nuclear oncogenes c-Fos and c-Jun in carcinoma cells. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 2013 Nov [cited 2015 Aug 10]; 43(11):1156–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23992401> doi: 10.1111/eci.12153 PMID: 23992401
40. Zhang J, Zhao Z, Wang J. Natriuretic peptide receptor A as a novel target for cancer. *World J Surg Oncol* [Internet]. 2014 Jan [cited 2015 Aug 10]; 12:174. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4049422&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> doi: 10.1186/1477-7819-12-174 PMID: 24894887
41. Hou Z, Lu B, Gao Y, Jiang S, Wang Y, Li W, et al. Prognostic value of coronary CT angiography and calcium score for major adverse cardiac events in outpatients. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2012 Oct [cited 2015 Jul 28]; 5(10):990–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23058065> doi: 10.1016/j.jcmg.2012.06.006 PMID: 23058065
42. Mintz GS. Clinical utility of intravascular imaging and physiology in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2014 Jul 15 [cited 2015 Jul 17]; 64(2):207–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24530669> doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.015 PMID: 24530669
43. Syal SK, Kapoor A, Bhatia E, Sinha A, Kumar S, Tewari S, et al. Vitamin D deficiency, coronary artery disease, and endothelial dysfunction: observations from a coronary angiographic study in Indian patients. *J Invasive Cardiol* [Internet]. 2012 Aug [cited 2015 Aug 10]; 24(8):385–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22865308> PMID: 22865308
44. Gonzalez-Parra E, Rojas-Rivera J, Tuñón J, Praga M, Ortiz A, Egido J. Vitamin D receptor activation and cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2012 Dec [cited 2015 Aug 10]; 27 Suppl 4:iv17–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23258805> doi: 10.1093/ndt/gfs534 PMID: 23258805
45. De Borst MH, Vervloet MG, ter Wee PM, Navis G. Cross talk between the renin-angiotensin-aldosterone system and vitamin D-FGF-23-klotho in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2011 Sep [cited 2015 Aug 10]; 22(9):1603–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3171931&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> doi: 10.1681/ASN.2010121251 PMID: 21852584

ANEXO: Publicaciones derivadas de esta Tesis doctoral

46. Brøndum-Jacobsen P, Benn M, Jensen GB, Nordestgaard BG. 25-hydroxyvitamin d levels and risk of ischemic heart disease, myocardial infarction, and early death: population-based study and meta-analyses of 18 and 17 studies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2012 Nov [cited 2015 Jul 17]; 32(11):2794–802. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22936341> doi: [10.1161/ATVBAHA.112.248039](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.248039) PMID: [22936341](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22936341/)
47. Wang L, Song Y, Manson JE, Pilz S, März W, Michaëlsson K, et al. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* [Internet]. 2012 Nov [cited 2015 Aug 10]; 5(6):819–29. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3510675&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> doi: [10.1161/CIRCOUTCOMES.112.967604](https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.112.967604) PMID: [23149428](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23149428/)
48. Grandi NC, Breitling LP, Brenner H. Vitamin D and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Prev Med (Baltim)* [Internet]. Jan [cited 2015 Aug 10]; 51(3–4):228–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20600257>

RESULTS Sixty-six patients were included, 20 in the fusion image group, 46 in the control group. There were no significant differences between the 2 groups in general data and procedures characteristics. There are more women on the fusion group. The search time of CABG was significantly shorter in the fusion group (respectively 7.3 min \pm 4.5 min vs 16.04 min \pm 13.2 min, $p = 0.002$), as well as the procedure duration (20.1 min \pm 7.2 min vs 31.5 min \pm 15.2 min, $p = 0.002$), fluoroscopy time (8.2 min \pm 3.7 min vs 16.4 min \pm 7.8 min, $p = 0.01$), total radiation time (11.1 min \pm 4.4 min vs 14.76 min \pm 8.3 min, $p = 0.006$), Air KERMA (546 mGy \pm 227 mGy vs 823 mGy \pm 475 mGy, $p = 0.02$), Dose Area Product (4467.8 cGy.cm² \pm 2030.5 cGy.cm² vs 6542.1 cGy.cm² \pm 3769 mGy, $p = 0.02$) and volume of iodinated contrast product (87 cc \pm 26 cc vs 121 cc \pm 43.5 cc, $p = 0.002$).

CONCLUSIONS 3D reconstruction of CABG from CT with real-time fusion on coronary angiography images reduce the length of time necessary to find CABG, procedure time duration, X-Ray exposure and quantity of iodinated contrast compared to standard coronary angiography for diagnostic purposes in patients with CABG.

CATEGORIES IMAGING: Cath Lab of the Future

KEYWORDS Coronary angiography, Imaging technology, Three-dimensional

TCT-280

Impact of Diabetes Mellitus on Graft Patency following Coronary Artery Bypass Graft Surgery: a Propensity Score Analysis

Mohamed Ayan,¹ Alok Saurav,² Amjad Kabach,³ Alman Smer,⁴ Mohsin Salih,⁵ Ahmed Abuzaid,⁶ Muhammad S. Azzouz,⁶ Abhilash Aldinapelli,⁷ Saunabh Aggarwal,⁸ Mohamed El Khachab,⁷ Venkata M. Alla,⁹ Claire Hunter,⁴ Aryan Mooss⁴
¹CHI Health Creighton University Medical Center, Creighton University School of Medicine, Omaha, NE; ²Creighton University School of Medicine, Omaha, NE; ³Creighton University Medical Center, Omaha, NE; ⁴The Cardiac Center of Creighton University, Omaha, NE; ⁵St Luke's hospital, Bollwin, MO; ⁶Creighton University, Omaha, NE; ⁷Cook county hospital, Chicago, IL

BACKGROUND There is limited data on impact of diabetes mellitus (DM) on graft occlusion rates after coronary artery bypass graft surgery (CABG). We sought to evaluate the association of DM on graft patency following CABG.

METHODS Patients who underwent CABG between January 1995 through September 2014 and had at least one follow up coronary angiogram were included for analysis. Outcomes assessed were graft (venous and arterial) stenosis and graft occlusion. Graft stenosis was defined as 70% occlusion on visual assessment on follow-up coronary angiogram while graft occlusion referred to total (100%) occlusion of the graft. Baseline demographic, clinical, echocardiographic and surgical data were extracted. We used a propensity score model to match the baseline characteristics between DM and non-DM groups. Propensity scores of both groups were matched 1:1 using nearest neighborhood method. Only scores in the common support range were used to find matched pairs. The incidence of graft occlusion in matched pairs was compared separately for arterial and venous grafts using McNemar's test.

RESULTS We found 284 matched pairs who had at least one venous graft and 293 matched pairs who had at least one arterial graft. In both venous and arterial graft matched cohorts the age [venous(mean age in years: DM 61.6, non-DM 63.3), arterial(mean age in years: DM 60.7, non-DM 61.9)] and gender [venous(males: DM 71%, non-DM 72.4%), arterial(males: 70.9% DM, non-DM 73%)] distribution were similar among DM and non-DM groups. Mean follow up period was 10.7 years. DM was associated with higher venous graft stenosis (50% Vs 41.8% McNemar chi-square 3.6, $p = 0.05$) and occlusion (40.8% Vs 32.9% McNemar chi-square 3.9, $p = 0.04$) compared to non-DM. On the other hand, arterial graft stenosis (12.9% Vs 15% McNemar chi-square 0.49, $p = 0.48$) and occlusion (8.8% Vs 11.6% McNemar chi-square 1.1, $p = 0.29$) rates were similar between DM and non-DM.

CONCLUSIONS Diabetes is associated with lower vein graft patency but similar arterial graft patency in comparison to non-diabetics.

CATEGORIES CORONARY: Diabetes

TCT-281

Real-Time Radiation Monitoring Reduces Patient Peak Skin Dose During Coronary Angiography

Sharon Wilson,¹ Ananth Prasan,¹ Amy Virdi,¹ Glenn Ison,¹ David Ramsay,² James Weaver²
¹St George Hospital, Sydney, NSW

BACKGROUND Exposure to ionizing radiation during coronary angiography can have dose related effects including skin damage. Angiography systems providing a real-time pictorial display of patient skin dose are now available. Hypothesis: The use of a real-time radiation skin dose monitor displaying a color pictorial reduces patient peak skin dose (PSD) during coronary angiography or intervention.

METHODS Consecutive patients undergoing coronary angiography or percutaneous coronary intervention (PCI) at a single center were prospectively enrolled. Total and PSD were collected using the Dose Tracking System (DTS) (Toshiba Medical Systems, Japan). The DTS displays cumulative dose values in real-time using a color map on a 3D graphic of the patient adjacent to the fluoroscopy image. Two patient groups were collected sequentially for comparison; i) control group representing standard clinical practice with the DTS recording procedural variables without the pictorial feedback displayed for the operator and ii) "DTS" group subsequently collected with the DTS displayed for operator visualization. High-risk dose thresholds for skin injury were defined as: fluoroscopy time (FT) > 30 mins, reference air kerma (Kar) > 3 Gy and PSD > 2 Gy.

RESULTS Over an 11-month period a total of 1077 consecutive patients were enrolled by 16 proceduralists. Coronary angiography alone was performed in 617 with angiography and PCI in 460. Comparison between control (n = 488) and the DTS group (n = 589) revealed no difference in BMI, age, psi or CABG, contrast volume or progression to PCL. Radial access was more common in the DTS group ($p = 0.001$). Institution of the DTS resulted in a significant 15.5% reduction in PSD compared with control (290 vs 343mGy, $p < 0.001$). Similar reductions in Dose Area Product (DAP)(13.9%, $p < 0.001$) and Kar (19.5%, $p < 0.001$) were seen with no change in fluoroscopy time ($p = 0.379$) or number of cine acquisitions ($p = 0.733$). The most profound reductions were in those undergoing PCI; in the DTS group the PSD was reduced by 46.3% ($p < 0.001$), DAP by 36% ($p < 0.001$) and Kar by 41.4% ($p < 0.001$). Less patients in the DTS group were placed at risk of skin damage by exceeding the PSD high-risk threshold (control 2.7% vs DTS 0.7%, $p = 0.012$). There was no change in the frequency of FT ($p = 1$) or Kar ($p = 1$) high-risk exposure. The benefit of the DTS was seen irrespective of access site (radial or femoral). In the radial group, the PSD (248 vs 298mGy, $p = 0.004$) DAP (5740 vs 6900mGy.cm², $p = 0.014$) and Kar (497 vs 574mGy.cm², $p = 0.002$) were all reduced by the DTS compared with control. Additional subgroups that derived reduction in PSD with the DTS compared with control included those with prior CABG (257 vs 314mGy, $p = 0.004$, n = 100) and obese patients undergoing PCI (815 vs 1231mGy $p < 0.001$, n = 148).

CONCLUSIONS Real-time PSD radiation monitoring using a color pictorial on a 3D graphic of the patient results in substantial reductions in radiation dose during coronary angiography and PCI.

CATEGORIES IMAGING: Cath Lab of the Future

KEYWORDS PCI - Percutaneous Coronary Intervention, Radiation dose, Skin dose

TCT-282

The combination of high Syntax Score and moderate to severe Coronary Artery Calcification is a strong predictor of thrombotic events after an Acute Coronary Syndrome

Roberto Martín-Reyes,¹ Juan Antonio Franco Pelaez,¹ Rodio Curda Barrio,¹ Ana M. Pello Lazaro,¹ Alvaro Acena Navarro,¹ Oscar Gonzalez Lorenzo,¹ Jose Luis Martín Ventura,¹ Luis M. Blanco Colla,¹ Jesus Egidio de los Rios,¹ Jose Timon Fernandez²
¹University Hospital Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Madrid

BACKGROUND The Syntax Score (SS) and Coronary Artery Calcification (CAC) are two variables related with the extent and severity of the coronary artery disease (CAD). Our purpose was to investigate the relationship of complexity and extent of CAD assessed by the SS and the CAC, with acute atherothrombotic events (AAE) during follow up.

METHODS We studied 270 patients with ACS admission who underwent coronary angiography (CA). Clinical variables were recorded and CA were reviewed by two experienced operators, calculating SS and CAC grade (measured with a semiquantitative scale, ranging from 0 (none) to 3 (severe)). AAE were defined as: ACS or stroke/TIA. Patients were divided into three groups, depending on SS and CAC: Group 0 (SS below the median of

Abstract: P6250

Monocyte chemoattractantprotein-1 (MCP-1) as an independent predictor of coronary artery ectasia

Authors:

J.A. Franco Pelaez¹, R. Martin Reyes¹, A.M. Pello Lazaro¹, A. Acena Navarro¹, O. Lorenzo Gonzalez¹, J.L. Martin Ventura¹, L. Blanco Colio¹, J. Farre Muncharaz¹, J. Ejido De Los Rios¹, J. Tunon Fernandez¹,
¹Foundation Jimenez Diaz - Madrid - Spain,

Topic(s):

Inflammation and immunity

Citation:

European Heart Journal (2015) 36 (Abstract Supplement), 1094

Introduction: Coronary artery ectasia (CAE) is an infrequent finding that confers an adverse prognosis. Nonetheless, its pathophysiology is poorly understood, although several theories have been suggested, including inflammation.

Purpose: To assess a possible association of several biomarkers related to inflammation, atherothrombosis and myocardial damage with the presence of CAE.

Methods: We studied 270 patients with coronary disease that had an acute coronary syndrome (ACS) 6 months before and underwent coronary angiography (CA). Clinical variables were recorded and plasma levels of the following biomarkers were determined: monocyte chemoattractantprotein-1 (MCP-1), soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (sTWEAK), galectin-3, neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL), N-terminal fragment of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and high-sensitivity C-reactive protein. All CA were reviewed by two experienced interventional cardiologists and were diagnosed with CAE or not, according to published criteria. All variables were analyzed with binary logistic regression, taking the presence of CAE as dependent variable. Thereafter, we constructed a multivariate model including all variables with level of significance $p < 0.2$ and then, we removed all variables with $p > 0.2$. The final model included all the significant variables, whose effect is presented as odds ratio (OR) for CAE with its 95% confidence interval (95% CI).

Results: Twenty-three (8.5%) patients had CAE. They were more frequently male (91 vs 64%), had more hyperlipidemia (83 vs 47%), larger body-mass index (30.8 vs 28.4) and higher triglyceride (155 vs 112 mg/dL), low-density lipoprotein (93 vs 79 mg/dL) and MCP-1 (206 vs 152 pg/mL) plasma levels. We did not find any other significant difference between groups. At multivariate regression analysis, MCP-1 was the strongest predictor of CAE (OR=1.55 for each increase of 50 pg/mL [95% CI: 1.19–2.00; $p=0.001$]) along with male sex (OR=6.34, 95% CI: 1.31–30.75, $p=0.005$), hyperlipidemia (OR=6.3, 95% CI: 1.74–22.79; $p=0.001$) and NT-proBNP (OR=0.89 for each increase of 100 pg/mL, 95% CI: 0.76–1.00; $p=0.045$).

Conclusion: This is the first report of an independent association between MCP-1 plasma levels and CAE. Further studies are needed to assess a potential role of this pro-inflammatory molecule in the development of CAE.

REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA

5008-2 - EL AUMENTO DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE MCP-1 Y NT-PRO-BNP SE ASOCIA DE FORMA INDEPENDIENTE CON LA COMPLEJIDAD DE LA ENFERMEDAD CORONARIA VALORADA POR EL SCORE SYNTAX

Roberto Martín-Reyes, Juan Antonio Franco Pelóez, Rocío Carda Barrio, Ana María Pello Lázaro, Álvaro Aceña Navarro, Óscar González Lorenzo, Jesús Egido de los Ríos y José Tuñón Fernández del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

Resumen

Introducción y objetivos: La inflamación juega un papel en la aterosclerosis, y varios biomarcadores inflamatorios como MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) tienen capacidad pronóstica en esta patología. El score Syntax (SS) se ha desarrollado para medir la gravedad y complejidad de la enfermedad arterial coronaria (EAC). Pero no hay mucha información sobre la relación entre SS y los biomarcadores inflamatorios.

Objetivos: Investigar la relación entre el SS y los niveles plasmáticos de los marcadores inflamatorios MCP-1, proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-hsC), s-TWEAK (soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis), y [NGAL] (neutrophil gelatinase-associated lipocalin). Además, se estudiaron NT-pro-BNP (fragmento N-terminal del péptido natriurético cerebral) y galectina-3, relacionados con insuficiencia cardíaca.

Métodos: Se estudiaron 270 pacientes con EAC que presentaron un SCA 6 meses antes sometidos a coronariografía. Se registraron las variables clínicas y se determinaron los niveles plasmáticos de los biomarcadores descritos. Todas las variables fueron analizadas por regresión lineal, usando SS como variable dependiente. Se construyó un modelo multivariante incluyendo todas las variables con $p < 0,2$. Las variables se presentan como coeficiente de regresión (RC) para SS con su intervalo de confianza del 95% (IC95%).

Resultados: La mediana de los valores de SS fue 14 (RIC 7-23). En el análisis univariado la edad, sexo masculino, HTA, diabetes, tasa de filtrado glomerular, galectina-3, MCP-1, NGAL, NT-pro-BNP, hiperlipemia, hsCRP y sTWEAK se incluyeron en el análisis multivariante, pues presentaban $p < 0,2$. En regresión multivariante, MCP-1 fue predictor independiente del SS (RC = 0,847 por cada aumento de 50 pg/ml, IC95% = 0,012-1,682; $p = 0,047$), junto con NT-pro-BNP (RC = 0,158 para cada aumento de 100 pg/ml, IC95% = 0,045-0,270; $p = 0,006$), el sexo masculino (RC = 4,393; IC95% = 1,690-7,097; $p = 0,002$), la edad (RC = 0,657, por cada aumento de 5 años; IC95% = 0,094-1,221; $p = 0,022$), HTA (RC = 3,430; IC95% = 0,542-6,319; $p = 0,020$) y la hiperlipemia (RC = 2,7; IC95% = 0,170-5,231; $p = 0,037$).

Conclusiones: El aumento de los niveles plasmáticos de MCP-1 y NT-pro-BNP se asocia de forma independiente con un SS elevado. MCP-1 podría tener un papel no solo en el desarrollo de EAC sino en su complejidad. La relación entre NT-pro-BNP y SS debería ser estudiada más profundamente. 0300-8932/\$ - See front matter © 2015 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados

Rev Esp Cardiol. 2015;68 Supl 1:203

REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGIA

5013-4 - UN NIVEL BAJO DE CALCIDIOL ES PREDICTOR INDEPENDIENTE DE CALCIFICACIÓN DE LAS ARTERIAS CORONARIAS

Juan Antonio Franco Peláez, Roberto Martín Reyes, Álvaro Aceña Navarro, Ana María Pello Lázaro, Rocío Carda Barrio, Óscar Lorenzo González, Jesús Egido de los Ríos y José Tuñón Fernández de la Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

Resumen

Introducción y objetivos: La calcificación de las arterias coronarias (CAC) es un hallazgo común en la cardiopatía isquémica (CI), pero existe una amplia variabilidad entre pacientes y el mecanismo subyacente no se conoce bien. En este estudio buscamos asociación entre la CAC y biomarcadores relacionados con metabolismo óseo e inflamación.

Métodos: Estudiamos 270 pacientes que habían ingresado por SCA. Se recogieron variables clínicas, y se revisaron las coronariografías para asignar un valor de CAC del 0 a 3 (escala semicuantitativa). Para facilitar el análisis, creamos un variable binaria de calcificación (VBC), con categorías baja (grados 0 y 1) y alta (grados 2 y 3). Seis meses después se tomaron muestras de sangre para determinar marcadores de metabolismo mineral [PTH, fósforo, calcidiol (metabolito de vitamina D) y FGF-23 (fibroblast growth factor-23)] e inflamatorios (MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) y PCR-hs, además de parámetros analíticos habituales. Para encontrar predictores de CAC se hizo un análisis de regresión logística binaria, tomando la VBC como dependiente. Se hizo un análisis univariante con variables clínicas y analíticas, descartando aquellas con $p > 0,2$. El modelo final solo incluyó variables con $p < 0,05$ en análisis multivariante.

Resultados: 51 pacientes (18,9%) presentaban grados 2 o 3 de CAC. Estos eran mayores (mediana 76 frente a 63 años), más frecuentemente diabéticos (31,4 frente a 18,3%), habían tenido menos IAMCEST (29,4 frente a 50,7%), tenían peor filtrado glomerular (66,5 frente a 76,8 ml/min/1,73 m²), menores niveles de calcidiol (14,6 frente a 18,8 ng/ml) y mayores niveles de PTH (71,8 frente a 63,4 pg/mL), MCP-1 (165,6 frente a 137 pg/ml) y NGAL (196 frente a 156,6 ng/ml). No hubo diferencias en otras variables (tabla). Tras el análisis multivariante, el calcidiol fue el único predictor independiente de CAC entre los biomarcadores (OR = 0,95 por cada incremento de 1 ng/ml, IC95% = [0,91-0,99], $p = 0,018$). Otros predictores fueron IAMCEST (OR = 0,36, IC95% = [0,18-0,74], $p = 0,004$), diabetes (OR = 2,4, IC95% = [1,1-5,2], $p = 0,026$) y la edad (OR = 1,4 por cada 5 años, IC95% = [1,2-1,7], $p < 0,001$).

Características de la población total y grupos con alta y baja CAC				
Característica	Población total (N = 270)	Grupo baja CAC (N = 219)	Grupo alta CAC (N = 51)	Valor p